

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 19 May 1999 (19.05.99)	
International application No. PCT/EP98/06159	Applicant's or agent's file reference 51536AWOM1XX00-P
International filing date (day/month/year) 29 September 1998 (29.09.98)	Priority date (day/month/year) 01 October 1997 (01.10.97)
Applicant STEINMEYER, Andreas et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

19 March 1999 (19.03.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer C. Cupello Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51536AWOM1XX00-P	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/06159	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/09/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01/10/1997
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,

☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,

☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.

☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:

Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGENSTANDES
 IPK 6 C07C401/00 A61K31/59

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 00242 A (SCHERING AG) 3. Januar 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Beispiel 43c	12,13
A	----- siehe Ansprüche 1-3,5-7	1-4,6-8, 10,11
A	WO 87 00834 A (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD) 12. Februar 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-5,8,10-14	1,4,6-8
A	----- WO 89 10351 A (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD) 2. November 1989 siehe Tabelle 2, Verbindung 34; Ansprüche 1, 4-8	1,7-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Februar 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/02/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Amsterdam, L



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 98/06159

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C401/00 A61K31/59

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 00242 A (SCHERING AG) 3 January 1997 cited in the application see example 43c	12, 13
A	see claims 1-3, 5-7	1-4, 6-8, 10, 11
A	WO 87 00834 A (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD) 12 February 1987 cited in the application see claims 1-5, 8, 10-14	1, 4, 6-8
A	WO 89 10351 A (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD) 2 November 1989 see table 2, compound 34; claims 1, 4-8	1, 7-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 1999

Date of mailing of the international search report

18/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/06159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9700242 A	03-01-1997	AU 5693096 A	15-01-1997
		CA 2224440 A	03-01-1997
		CZ 9704031 A	15-07-1998
		EP 0832063 A	01-04-1998
		HU 9801059 A	28-08-1998
		NO 975852 A	16-02-1998
WO 8700834 A	12-02-1987	AU 603340 B	15-11-1990
		AU 6196186 A	05-03-1987
		CA 1307288 A	08-09-1992
		DK 142987 A	20-03-1987
		EP 0227826 A	08-07-1987
		GR 862029 A	24-12-1986
		HK 63492 A	28-08-1992
		IE 58545 B	06-10-1993
		JP 7100685 B	01-11-1995
		JP 63500661 T	10-03-1988
		KR 9410767 B	11-11-1994
		PT 83119 B	30-03-1989
		US 4866048 A	12-09-1989
WO 8910351 A	02-11-1989	AU 614372 B	29-08-1991
		AU 3544389 A	24-11-1989
		DE 68907483 T	21-10-1993
		DK 242690 A	08-10-1990
		EP 0412110 A	13-02-1991
		IE 62065 B	14-12-1994
		JP 2711161 B	10-02-1998
		JP 3504377 T	26-09-1991
		US 5206229 A	27-04-1993

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51536AWOM1XX00-P	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP98/06159	International filing date (day/month/year) 29 September 1998 (29.09.98)	Priority date (day/month/year) 01 October 1997 (01.10.97)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 401/00		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>17</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 19 March 1999 (19.03.99)	Date of completion of this report 19 January 2000 (19.01.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/06159

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-3,7-11,16-111, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages 4-6,12-15, filed with the letter of 03 December 1999 (03.12.1999),
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-14, filed with the letter of 03 December 1999 (03.12.1999),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/1, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2-6, 13, 14	YES
	Claims	1, 7-12	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

D1: WO-A-97/00242

D2: WO-A-87/00834

Novelty (PCT Article 33(2))

The subject matter of Claim 1 is not considered novel over D1, which represents the closest prior art. D1 discloses vitamin D derivatives that fall within the range of general Formula I in the compound claim of the present application, Claim 1. This creates an overlapping range of a general nature (overlapping of two Markush formulae) but also characterised by special compounds (cf. page 1, general Formula I, in which R5 and R6 form together with carbon atom 25 a 3-7-membered carbocyclic ring; A and B form together a keto group, a double bond is located between carbon atoms 22 and 23, and R1 and R2 each represent one hydrogen or form together an exocyclic methylene group; Y1 = H, -OH and Y2 = H, an alkanoyl group with 1-12 C atoms or an aroyl group; see also explicit examples on page 92 (compounds 106a, 106b)). The disclaimer according to which Q must not be -CH(OH)- is not sufficient for establishing novelty over D1. Since Claim 4 defines Q as an hydroxymethyl group, D1 is also prejudicial to the novelty of the subject matter of Claim 4.

The compounds explicitly named in Claim 5 are covered by Formula I as per Claim 1 and are not disclosed by the available prior art.

The compounds explicitly named in Claim 6 are substituted with -OH at the carbon atom 24 and, because of the disclaimer introduced, are no longer covered by Claim 1, but are not disclosed in the available prior art.

Claims 13 and 14, which concern intermediate products, differ from the compounds disclosed in D1 (cf. page 73, Example 43 c, compound 97) by the substituent R6, which is hydrogen in D1.

Consequently, the subject matter of Claims 2, 3, 5, 6, 13 and 14 appears to meet the criteria of PCT Article 33(2) over the available prior art.

Inventive step (PCT Article 33(3))

The technical problem is considered to be that of providing alternative vitamin D derivatives with increased metabolic stability.

The subject matter of Claims 1 and 7-12 does not meet the criteria of PCT Article 33(3) because of its lack of novelty.

Dependent compound claims 2, 3, 4 and 5 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the PCT inventive step requirements.

Claim 6 concerns compounds that are hydroxylated at carbon atom 24. As shown by the present application (see page 3, lines 7-10), the introduction of a 24 hydroxyl group leads to metabolic destabilisation of the derivatives. It is

The use of vitamin D derivatives that fall within the range of general Formula I for producing a medicament is also anticipated by D1 (cf. Claims 8-12).

D2 is likewise considered prejudicial to the novelty of the subject matter of Claim 1 because there is an overlapping range between the generic formulae in the main claims, and the use of vitamin D derivatives for producing medicaments is likewise known from D2 (cf. Claim 1, Formula I, in which X = C1-C6-alkyl, Y = hydroxy; R1 and R2 form together a C3-C9 carbocyclic ring; R3 = C1-C6 alkyl; R4 and R5 stand for hydrogen or form together a double bond which links carbon atoms 22 and 23; and page 1, first paragraph; page 2, line 33, to page 4, line 1). The disclaimer, according to which Q must not be $-\text{CH}(\text{OH})-$, does not exclude, however, compounds in which the hydrogen atom is replaced by a C1-C6 alkyl group.

The subject matter of Claim 7, namely the method for preparing vitamin D derivatives, is likewise not considered novel, since protecting and unprotecting hydroxyl groups and keto groups, such as the t.-butyldimethylsilyl group used in the present application for protecting hydroxyl functions, is known (cf. D2, page 4, line 38, to page 5, line 1), and deprotection is a necessary measure in order to reach the free hydroxyl groups.

Consequently, the subject matter of Claims 1, 4 and 7-12 does not meet the criteria of PCT Article 33(2).

The available prior art does not disclose compounds of Formula I having the features Q and Z specified in Claims 2 and 3.

clear from the comparative tests (see pages 18-20) that, in comparison with the structurally related comparative compound calcipotriol, a biologically active metabolite of natural vitamins D2 and D3, the compounds as per Claim 6 display increased metabolic stability (see pages 19-20, table).

Nevertheless, as already mentioned in the first written opinion, biological comparative tests would be required between a compound from the closest prior art in D1 (cf. page 3, lines 18-19), namely (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-acetyl-26,27cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol, and a compound of the present application, namely (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-acetyl-26,27cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (cf. page 116, lines 28-29), in order to substantiate inventive step.

Consequently, the subject matter of Claim 6 at present does not meet the criteria of PCT Article 33(3).

Claims 13 and 14, which concern intermediate products, differ from the compounds disclosed in document D1 (cf. page 73, Example 43c, compound 97) by substituent R6, which in the present application represents an alkyl group containing up to 11 carbon atoms, and in D1 stands for hydrogen. This feature is only one of several obvious possibilities from which a person skilled in the art would select in order to solve the stated problem, according to the circumstances, without being inventive.

The subject matter of Claims 1-14 does not meet the requirements of PCT Article 33(3).

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

A disclaimer which excludes compounds in which Q stands for CH(OH)- has been introduced into Claim 1. In Claim 4, which is dependent on Claim 1, and independent Claim 6, compounds are, however, claimed which contain the feature CH(OH)-; this corresponds to hydroxylation at carbon atom 24. This contradiction makes the subject matter of Claims 4 and 6 unclear (PCT Article 6).

The example described on page 46 (see lines 16-25) and the compound named on page 39, compound XII, are not covered by the present Claims 13 and 14. This contradiction between the claims and the description raises doubts about the subject matter for which protection is sought, and for this reason the claims are not clear (PCT Article 6).



Translator's Notes:

No specific translation for the precancerous stage "Batazell Larzin" (German page 21, line 1) was found in available sources. It was left as is in the English translation (page 28, lines 9 and 10 from the bottom).

Likewise, no specific translation could be found for "Formonkreises" (German page 21, line 6). Since "-kreis" could mean "series" in the context of this paragraph on diseases, the term "Formon series" was used in the translation (English page 28, line 4 from the bottom).

The sentence beginning with "Auch paraneoplastische..." ["Also, paraneoplastic..."] on German page 23, line 19 [English page 32, line 11] is incomplete.

Section 173. under Example 29 references "1534" (German page 92, line 22), which is presumably a typographical error for either "153" or "154." It is left as is in the translation (English page 125, line 6).

Likewise, Section 174., also under Example 29, references "1545" (German page 92, line 27), which may be a typographical error for either "154" or "155." It is left as is in the translation (English page 125, line 13).

In addition, Section 228. under Example 35 references "1523" (German page 106, line 9), which may be a typographical error for either "152" or "153." It is left as is in the translation (English page 145, line 10).

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International patent classification⁶: C07C 401/00, A61K
31/59 A1

(11) International publication number: WO 99/16745

(43) International publication date: April 8, 1999 (4/8/1999)

(21) International file number: PCT/EP98/06159

(22) International application date: September 29, 1998 (9/29/98)

(30) Priority data: 197 44 127.0 October 1, 1997 (10/1/97) DE

(71) Applicant (for all designated countries except US):

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/applicants (only for US):

STEINMEYER, Andreas [DE/DE]; Seeburger Strasse 6, D-13581

Berlin (DE). NEEF, Günter [DE/DE]; Markgraf-Albrecht-

Strasse 4, D-10711 Berlin (DE). KIRSCH, Gerald [DE/DE];

Luciusstrasse 6b, D-14199 Berlin (DE). SCHWARZ, Katica

[DE/DE]; Kaiser-Friedrich-Strasse 1, D-10585 Berlin (DE).

WIESINGER, Herbert [DE/DE]; Luitpoldstrasse 36, D-10781

Berlin (DE). HABEREY, Martin [DE/DE]; Stevinstrasse 1, D-

12169 Berlin (DE). FÄHNRIICH, Marianne [DE/DE]; Letteallee

48, D-13409 Berlin (DE). LANGER, Gernot [DE/DE];

Wilhelmshavener Strasse 63, D-10551 Berlin (DE).

(81) Designated countries: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

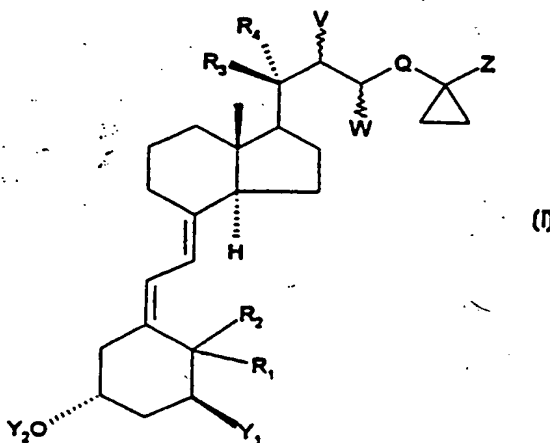
HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

With international search report.

Before expiration of the time limit allowed for amendment of the claims. It will be republished if amendments are made.

(54) **Title:** NEW VITAMIN D DERIVATIVES WITH CYCLOPROPYL RINGS IN THE SIDE CHAINS, PROCESS AND INTERMEDIATE PRODUCTS FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR USE FOR THE PRODUCTION OF PHARMACEUTICAL AGENTS



(57) Abstract

The invention relates to new vitamin D derivatives of general formula (I), process for their production, intermediate products of the process as well as the use for production of pharmaceutical agents.

FOR INFORMATION ONLY

Codes used for identifying PCT member countries on the head sheets of the publications of international applications according to the PCT.

AL	Albania
AM	Armenia
AT	Austria
AU	Australia
AZ	Azerbaijan
BA	Bosnia-Herzegovina
BB	Barbados
BE	Belgium
BF	Burkina Faso
BG	Bulgaria
BJ	Benin
BR	Brazil
BY	Belarus
CA	Canada
CF	Central African Republic
CG	Congo
CH	Switzerland
CI	Ivory Coast
CM	Cameroon
CN	China
CU	Cuba
CZ	The Czech Republic
DE	Germany
DK	Denmark
EE	Estonia
ES	Spain
FI	Finland
FR	France
GA	Gabon
GB	United Kingdom
GE	Georgia
GH	Ghana
GN	Guinea
GR	Greenland
HU	Hungary
IE	Ireland
IL	Israel
IS	Iceland
IT	Italy
JP	Japan

KE	Kenya
KG	Kyrgyzstan
KP	Democratic People's Republic of Korea
KR	Republic of Korea
KZ	Kazakhstan
LC	St. Lucia
LI	Liechtenstein
LK	Sri Lanka
LR	Liberia
LS	Lesotho
LT	Lithuania
LU	Luxembourg
LV	Latvia
MC	Monaco
MD	Republic of Moldova
MG	Madagascar
MK	the former Yugoslavian Republic of Macedonia
ML	Mali
MN	Mongolia
MR	Mauritania
MW	Malawi
MX	Mexico
NE	Niger
NL	The Netherlands
NO	Norway
NZ	New Zealand
PL	Poland
PT	Portugal
RO	Romania
RU	Russian Federation
SD	Sudan
SE	Sweden
SG	Singapore
SI	Slovenia
SK	Slovakian Republic
SN	Senegal
SZ	Swaziland
TD	Chad
TG	Togo
TJ	Tajikistan
TM	Turkmenistan
TR	Turkey
TT	Trinidad and Tobago
UA	The Ukraine
UG	Uganda
US	United States of America
UZ	Uzbekistan
VN	Vietnam
YU	Yugoslavia
ZW	Zimbabwe

VERIFICATION OF TRANSLATION

I, Melissa Stanford, a translator with Chillson Translating Service, 3530 Chas Drive, Hampstead, Maryland, 21074, hereby declare as follows:

That I am familiar with the German and English languages;

That I am capable of translating from German to English;

That the translation attached hereto is a true and accurate translation of German Application PCT/EP98/06159 titled, "New Vitamin D Derivatives with Cyclopropyl Rings in the Side Chains, Process and Intermediate Products for their Production, and Their Use for the Production of Pharmaceutical Agents;"

That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true;

And further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any registration resulting therefrom.

By Melissa Stanford

Executed this 7 day of March 2000.

Witness Ann Miller

0000000000

0000000000 0000000000

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

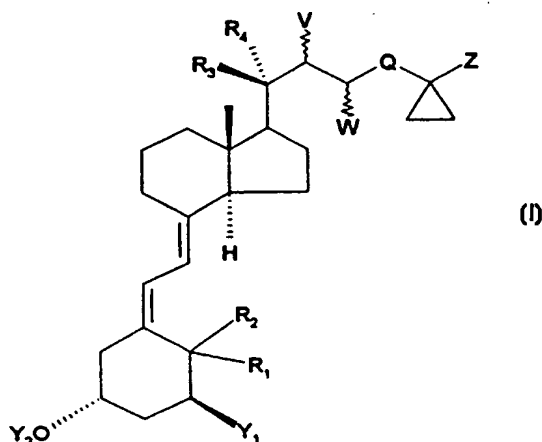


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 401/00, A61K 31/59	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/16745 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. April 1999 (08.04.99)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/06159</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. September 1998 (29.09.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 44 127.0 1. Oktober 1997 (01.10.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STEINMEYER, Andreas [DE/DE]; Seeburger Strasse 6, D-13581 Berlin (DE). NEEF, Günter [DE/DE]; Markgraf-Albrecht-Strasse 4, D-10711 Berlin (DE). KIRSCH, Gerald [DE/DE]; Luciusstrasse 6b, D-14199 Berlin (DE). SCHWARZ, Katia [DE/DE]; Kaiser-Friedrich-Strasse 1, D-10585 Berlin (DE). WIESINGER, Herbert [DE/DE]; Luitpoldstrasse 36, D-10781 Berlin (DE). HABEREY, Martin [DE/DE]; Steinstrasse 1, D-12169 Berlin (DE). FÄHNRICH, Marianne [DE/DE]; Letteallee 48, D-13409 Berlin (DE). LANGER, Gernot [DE/DE]; Wilhelmshavener Strasse 63, D-10551 Berlin (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>

(54) Title: NOVEL VITAMIN D DERIVATIVES WITH CYCLOPROPYL RINGS IN THE LATERAL CHAINS, A METHOD AND INTERMEDIATE PRODUCTS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THE UTILIZATION THEREOF FOR PRODUCING MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE VITAMIN D-DERIVATE MIT CYCLOPROPYLRINGEN IN DEN SEITENKETTEN, VERFAHREN UND ZWISCHENPRODUKTE ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN



(57) Abstract

The invention relates to novel vitamin D derivatives of general formula (I), a method for the production thereof, intermediate products of the method and the utilization of vitamin D derivatives for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel (I), Verfahren zur ihrer Herstellung, Zwischenprodukte des Verfahrens sowie die Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

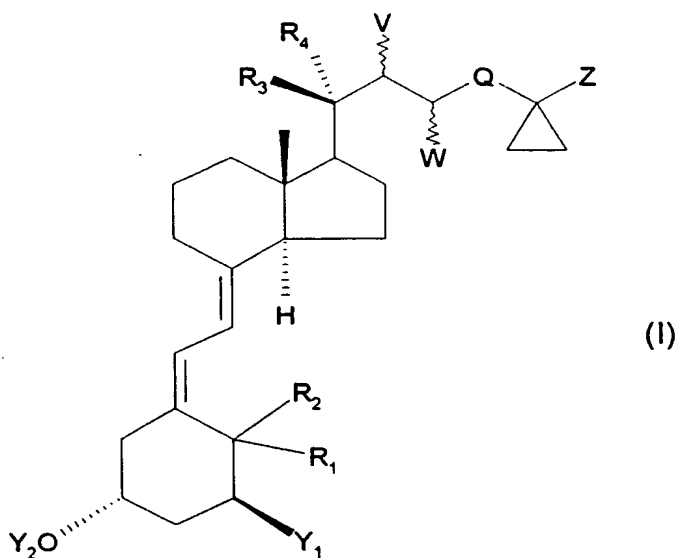
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Neue Vitamin D-Derivate mit Cyclopropylringen in den Seitenketten,
Verfahren und Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung
sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln**

5 Die Erfindung betrifft neue Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I



Verfahren zur ihrer Herstellung, Zwischenprodukte des Verfahrens sowie die Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Stand der Technik

10 Die natürlichen Vitamine D₂ und D₃ sind an sich biologisch inaktiv und werden erst nach Hydroxylierung am C-Atom 25 in der Leber und am C-Atom 1 in der

Niere in biologisch aktive Metaboliten [$1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D_3 (Calcitriol) bzw. $-D_2$] umgewandelt. Die Wirkung der aktiven Metaboliten besteht in der Regulation der Calcium- und Phosphatkonzentration im Serum; sie wirken einem Absinken der Calciumkonzentration im Serum entgegen, indem sie die Calciumabsorption
5 im Darm erhöhen und unter bestimmten Umständen die Calciummobilisation aus dem Knochen fördern. Figur 1 zeigt bekannte Vitamin D-Derivate zusammen mit dem gebräuchlichen Nummerierungsschema.

Neben ihrer ausgeprägten Wirkung auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel besitzen die aktiven Metaboliten von Vitamin D_2 und D_3 und seine synthetischen
10 Abkömmlinge eine proliferationshemmende und differenzierungsstimulierende Wirkung auf Tumorzellen und normale Zellen, wie zum Beispiel Hautzellen. Weiterhin wurde eine ausgeprägte Wirkung auf Zellen des Immunsystems (Hemmung der Proliferation und Interleukin 2-Synthese von Lymphocyten, Steigerung der Cytotoxizität und Phagocytose in vitro von Monocyten) gefunden,
15 die sich in einer immunmodulatorischen Wirkung äußert, schließlich wird infolge einer fördernden Wirkung auf knochenbildende Zellen eine vermehrte Knochenbildung bei normalen und osteoporotischen Ratten gefunden [R. Bouillon et al. "Short term course of $1,25(OH)_2D_3$ stimulates osteoblasts but not osteoclasts" , *Calc. Tissue Int.* 49, 168 (1991)].

20 Alle Wirkungen werden durch Bindung an den Vitamin D-Rezeptor vermittelt. Infolge der Bindung wird die Aktivität von spezifischen Genen reguliert.

Bei Anwendung der biologisch aktiven Metaboliten von Vitamin D_2 und D_3 wird eine toxische Wirkung auf den Calciumstoffwechsel hervorgerufen (Hypercalcämie).

25 Durch strukturelle Manipulationen der Seitenkette können therapeutisch nutzbare Wirkqualitäten von der unerwünschten hypercalcämischen Aktivität abgetrennt werden. Eine geeignete Strukturvariante ist die Einführung von 24-Hydroxy-Derivaten.

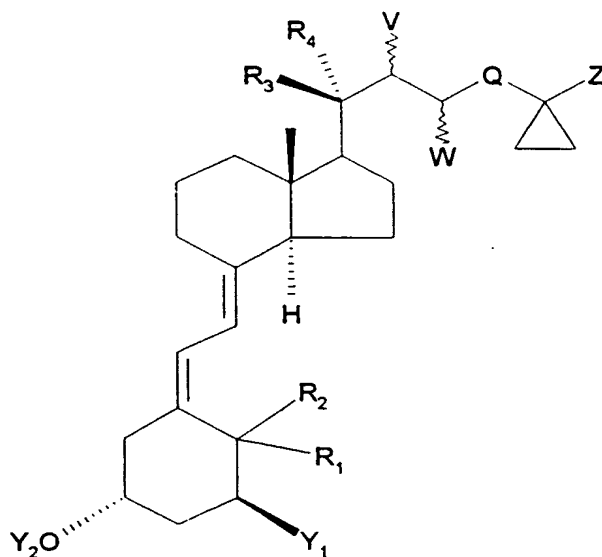
30 In 24-Stellung hydroxylierte 1α -Cholecalciferole gehen bereits aus der DE 25 26 981 hervor. Sie besitzen eine geringere Toxizität als das entsprechende nicht-hydroxylierte 1α -Cholecalciferol. Darüberhinaus sind 24-Hydroxy-Derivate in folgenden Patentanmeldungen beschrieben: DE 39 33 034, DE 40 03 854, DE 40 34 730, EP 0 421 561, EP 0 441 467, WO 87/00834, WO 91/12238.

Schließlich werden in der WO 94/07853 an C-24 hydroxylierte 25-Carbonsäure-Derivate von Calcitriol beschrieben, die ein günstigeres Wirkspektrum als Calcitriol aufweisen. Entsprechendes gilt auch für neue Vitamin D-Derivate mit Substituenten an C-25 (WO 97/00242). Während die Fähigkeit zur Auslösung einer Hypercalcämie deutlich abgeschwächt ist, bleiben die proliferationshemmenden und differenzierungsstimulierenden Wirkungen erhalten. In der Regel führt die Einführung der 24-Hydroxylgruppe jedoch zur metabolischen Destabilisierung der Derivate, insbesondere wenn sich in der Nachbarstellung ein Cyclopropylring befindet. Aus diesem Grunde sind diese Verbindungen nur bedingt zur systemischen Applikation geeignet.

Es besteht daher Bedarf an neuen Vitamin D-Derivaten, die ein ähnlich günstiges Wirkspektrum, wie die im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen (insbesondere WO 94/07853 und WO 97/00242) aufweisen, aber durch eine höhere metabolische Stabilität besser zur systemischen Applikation geeignet sind.

Der vorliegenden Patentanmeldung liegt daher die Aufgabe zugrunde, derartige Vitamin D-Derivate zur Verfügung zu stellen. Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt durch die in den Patentansprüchen offenbarten Verbindungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

Y_1 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Gruppe $-O(CO)R_8$, worin

5 R_8 ein aliphatischer oder aromatischer Rest mit 1 bis 12C-Atomen ist,

Y_2 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe $-(CO)R_9$, worin

R_9 ein aliphatischer oder aromatischer Rest mit 1 bis 12 C-Atomen ist,

10 R_1 und R_2 je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe,

15 R_3 und R_4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Fluoratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gemeinsam eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem quartären Kohlenstoffatom 20 einen 3-7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring,

V und W zusammen eine *E*-Doppelbindung oder V eine Hydroxylgruppe und W ein Wasserstoffatom,

20 Q eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffeinheit mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die an beliebigen Positionen α - oder β -Hydroxylgruppen, die ihrerseits verethert oder verestert sein können, die Ketogruppen, Aminogruppen oder Halogenatome aufweisen kann,

25 Z einen gerad- oder verzweigtkettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, der an beliebigen Positionen Ketogruppen, α - oder β -Hydroxylgruppen, welche ihrerseits verethert oder verestert sein können, der Aminogruppen, Fluor-, Chlor-, Bromatome aufweisen kann,

bedeuten.

Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, Zwischenprodukte des Herstellungsverfahrens sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

- 5 Besonders vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Bevorzugt stehen die Reste R_1 und R_2 für Wasserstoffatome.

- Für R_3 und R_4 gelten die folgenden bevorzugten Kombinationen: $R_3 = H$, $R_4 =$ Methyl oder $R_3 =$ Methyl, $R_4 = H$; $R_3 = F$, $R_4 =$ Methyl oder $R_3 =$ Methyl, $R_4 = F$; $R_3, R_4 =$ Methyl; R_3 und R_4 bilden zusammen eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem tertiären Kohlenstoffatom 20 einen Cyclopropylring.

- Die optionalen Reste R_8 und R_9 sind organische Gruppen mit 1 bis 12 C-Atomen. Diese Reste können gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, acyclisch, carbocyclisch oder heterocyclisch sein. Beispiele für die Reste R_8 und R_9 sind Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl-, Butyl- oder Phenylgruppen. Möglich sind aber auch die Reste natürlich vorkommender Aminosäuren, wie z.B. $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-Ph$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)-CH_3$, $-CH_2SH$, $-CH_2-SCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2-CO_2H$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3-C(NH)NH_2$, aber auch die Reste der Aminosäuren Tryptophan, Tyrosin oder Histamin.

- 20 Die bevorzugten Reste leiten sich von C_1 - bis C_9 -, insbesondere C_2 - bis C_5 -Alkancarbonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure oder Pivaloylsäure ab. Unter den aromatischen Gruppen sind die Phenylgruppe und substituierte Phenylgruppen bevorzugt.

- Q ist eine eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffeinheit mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, z.B. $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_7-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$. Die in Q enthaltenen Kohlenstoffatome können an beliebigen Positionen Hydroxylgruppen aufweisen, z.B. $-CH(OH)-$, $-CH_2-CH(OH)-$, $-CH_2-CH_2-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-CH(OH)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-CH(OH)-CH_2-$. Die Hydroxylgruppen können ihrerseits verestert oder verethert sein, z.B. $-CH(OCH_3)-$, $-CH_2-CH(OC_2H_5)-$, $-CH_2-CH(OCOCH_3)-CH_2-CH(OCOCH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(OCOC_4H_9)-CH_2-$. Die Gruppe Q kann auch Ketogruppen, Aminogruppen oder Halogenatome aufweisen, z.B. $-CO-$, $-CO-CH_2$,

-CO-CH₂-CH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(Cl)-, -CH(Cl)-CH₂-, -CH₂-CH(Cl)-, -CH(NH₂)-, -CH(NH₂)-CH₂-, -CH(N(CH₃)₂)-, -CH(N(CH₃)₂)-CH₂-, -CH₂-CH(N(CH₃)₂)-CH₂-CH(N(CH₃)₂)-CH₂-, -CH(F)-, -CH(F)-CH₂-, -CH₂-CH(F)-CH₂.

Folgende Gruppen Q sind bevorzugt:

- 5 Q ist eine unsubstituierte, unverzweigte Alkyleneinheit mit 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatomen oder

Q ist eine Hydroxymethylengruppe (α - oder β -ständige Hydroxylgruppe) oder

Q = -CH(OH)-CH₂- oder -CH(OH)-CH₂-CH₂- (α - oder β -ständige Hydroxylgruppen).

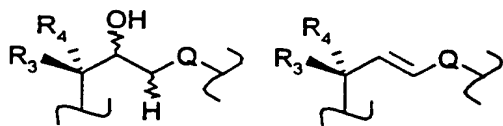
- 10 Der Rest Y1 steht bevorzugt für ein Wasserstoff-, ein Fluoratom oder eine Hydroxylgruppe.

Z ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, z.B. -CH₃, -CH₂-CH₃, -(CH₂)₂-CH₃, -(CH₂)₃-CH₃, -(CH₂)₄-CH₃, -(CH₂)₅-CH₃, -(CH₂)₆-CH₃, -(CH₂)₇-CH₃, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₃. Die in Z enthaltenen Kohlenstoffatome können an beliebigen Positionen Hydroxylgruppen aufweisen, z.B. -CH(OH)-CH₃, -CH₂-CH(OH)-CH₃, -CH₂-CH(OH)-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(OH)-CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₃. Die Hydroxylgruppen können ihrerseits verestert oder verethert sein, z.B. -CH(OCH₃)-CH₃, -CH₂-CH(OC₂H₅)-CH₃, -CH₂-CH(OCOCH₃)-CH₂-CH(OCOCH₃)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(OCOC₄H₉)-CH₂-CH₃. Die Gruppe Z kann auch Ketogruppen, Aminogruppen oder Halogenatome aufweisen, z.B. -CH₂COCH₂-CH₃, -CH₂-CH(Cl)-CH₃, -CH₂-CH(N(CH₃)₂)-CH₂-CH(N(CH₃)₂)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH(F)-CH₂-CH₃.

Folgende Gruppen Z sind bevorzugt:

- 25 Z ist eine 1-Oxoalkylgruppe mit 1-12-Kohlenstoffatomen,
 Z ist eine Alkylgruppe mit 1-12 Kohlenstoffatomen,
 Z ist eine Alkenylgruppe mit 1-12 Kohlenstoffatomen, bei der die Doppelbindung E- oder Z-Geometrie besitzen kann und an beliebigen Positionen der Seitenkette vorliegen kann.

Die Gruppen V und W bilden entweder zusammen eine *E*-Doppelbindung oder V ist eine Hydroxylgruppe und W ein Wasserstoffatom. Die beiden Möglichkeiten für das betreffende Strukturelement sind im Folgenden abgebildet:



- 5 Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die folgenden Verbindungen ganz besonders bevorzugt:

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

- 10 (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

- 15 (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

- 20 (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

- 25 (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,22*S*)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,22*R*)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

- 30 (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,22*S*)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,22*R*)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

- (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
5 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
10 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
15 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
20 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
25 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-

5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5 5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
10 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
15 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
20 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
25 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
30 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
35 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

- (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
5 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
10 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
20 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
30 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-

- secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
5 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
15 dihydro-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
25 dihydro-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
35 dihydro-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
10 5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Propyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Propyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Pentyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Pentyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-

- tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Nonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-
tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Nonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-
5 tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Decyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-
tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Decyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-
tetraen-1,3,24-triol,
10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
15 5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
20 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
25 5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
30 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
35 5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

- [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
5 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
10 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
15 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
20 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
25 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
30 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
35 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-

5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol.

Die erfindungsgemäßen Substanzen besitzen eine deutlich höhere metabolische
5 Stabilität als die strukturell verwandten Verbindungen des Standes der Technik
und eignen sich daher in besonderer Weise für systemische Applikationen.

Gegenüber den strukturell verwandten Verbindungen des Standes der Technik
zeichnen sich einige der erfindungsgemäßen Substanzen ferner dadurch aus,
daß sie eine stärkere Wirkung auf die Zelldifferenzierung zeigen, wobei die
10 Wirkung auf den Calciumhaushalt nicht zunimmt. Andere der erfindungsgemäßen
Substanzen dagegen weisen ein antagonistisches oder partialagonistisches
Wirkprofil auf, das neue Anwendungen ermöglicht.

Bestimmung der biologischen Aktivität

Die Vitamin D-Aktivität der erfindungsgemäßen Substanzen wird mittels des
15 Calcitriol-Rezeptortests bestimmt. Er wird unter Verwendung eines
Proteinextraktes aus dem Darm von jungen Schweinen durchgeführt.

Rezeptorhaltiger Proteinextrakt wird mit ^3H -Calcitriol (5×10^{-10} mol/l) in einem
Reaktionsvolumen von 0,270 ml in Abwesenheit und in Anwesenheit der
Prüfsubstanzen für zwei Stunden bei 4°C in einem Teströhrchen inkubiert. Zur
20 Trennung von freiem und rezeptorgebundenem Calcitriol wird eine Charcoal-
Dextran-Absorption durchgeführt. Dazu werden 250 µl einer Charcoal-Dextran-
Suspension jedem Teströhrchen zugeführt und bei 4°C für 20 Min. inkubiert.
Anschließend werden die Proben bei 10 000 g 5 Minuten bei 4°C zentrifugiert.
Der Überstand wird dekantiert und nach 1stündiger Äquilibration in Picofluor 15
25 TM in einem β -Zähler gemessen.

Die mit verschiedenen Konzentrationen der Prüfsubstanz sowie der
Referenzsubstanz (unmarkiertes Calcitriol) bei konstanter Konzentration der
Bezugssubstanz (^3H -Calcitriol) erhaltenen Kompetitionskurven werden in
Beziehung zueinander gesetzt und ein Kompetitionsfaktor (KF) ermittelt.

30 Er ist definiert als Quotient aus den Konzentrationen der jeweiligen Prüfsubstanz
und der Referenzsubstanz, die für 50%ige Competition erforderlich sind:

$$KF = \frac{\text{Konzentration Prüfsubstanz bei 50\% Konkurrenz}}{\text{Konzentration Referenzsubstanz bei 50\% Konkurrenz}}$$

Den erfindungsgemäßen Verbindungen ist gemein, daß sie alle über eine beträchtliche Affinität zum Calcitriol-Rezeptor verfügen.

- 5 Zur Bestimmung der akuten hypercalcämischen Wirkung verschiedener Calcitriolderivate wird nachfolgend beschriebener Test durchgeführt:

Die Wirkung von Kontrolle (Lösungsgrundlage), Referenzsubstanz (1,25-Dihydroxyvitamin D₃ = Calcitriol) und Testsubstanz wird jeweils nach einmaliger subcutaner Applikation in Gruppen von 10 gesunden männlichen Ratten (140-170 g) getestet. Die Ratten werden während der Versuchszeit in speziellen Käfigen zur Bestimmung der Exkretion von Wasser und Mineralstoffen gehalten. Der Harn wird in 2 Fraktionen (0-16 h und 16-22 h) gesammelt. Eine orale Calciumgabe (0.1 mM Calcium in 6,5% Alpha-Hydroxypropylcellulose, 5 ml/Tier) ersetzt zum Zeitpunkt 16 h die durch Futterentzug fehlende Calciumaufnahme. Zu Versuchsende werden die Tiere durch Dekapitieren getötet und für die Bestimmung der Serum-Calciumwerte entblutet. Für die primäre Screen-Untersuchung in vivo wird eine einzelne Standarddosis (200 µg/kg) getestet. Für ausgewählte Substanzen wird das Ergebnis durch Erstellung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung abgesichert.

- 20 Eine hypercalcämische Wirkung zeigt sich in im Vergleich zur Kontrolle erhöhten Serum-Calciumspiegel-Werten.

Die Signifikanz auftretender Unterschiede zwischen Substanzgruppen und Kontrollen sowie zwischen Testsubstanz und Referenzsubstanz werden mit geeigneten statistischen Verfahren abgesichert. Das Ergebnis wird als Dosisrelation DR (DR = Faktor Testsubstanzdosis/Referenzsubstanzdosis für vergleichbare Wirkungen) angegeben.

Die differenzierungsstimulierende Wirkung von Calcitriolanaloga wird ebenfalls quantitativ erfaßt.

- 30 Es ist literaturbekannt [Mangelsdorf, D.J. et al., *J. Cell. Biol.* **98**, 391 (1984)], daß die Behandlung humaner Leukämiezellen (Promyelozytenzelllinie HL 60) in vitro mit Calcitriol die Differenzierung der Zellen zu Makrophagen induziert.

HL 60-Zellen werden in Gewebekulturmedium (RPMI 10% fetales Kälberserum) bei 37°C in einer Atmosphäre 5% CO₂ in Luft kultiviert.

5 Zur Substanztestung werden die Zellen abzentrifugiert und $2,0 \times 10^5$ Zellen/ml in phenol-rotfreiem Gewebekulturmedium aufgenommen. Die Testsubstanzen werden in Ethanol gelöst und mit Gewebekulturmedium ohne Phenolrot auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Die Verdünnungsstufen werden mit der Zellsuspension in einem Verhältnis von 1:10 gemischt und je 100 µl dieser mit Substanz versetzten Zellsuspension in eine Vertiefung einer 96-Loch-Platte pipettiert. Zur Kontrolle wird eine Zellsuspension analog mit dem Lösungsmittel
10 versetzt.

Nach Inkubation über 96 Stunden bei 37°C in 5% CO₂ in Luft wird in jede Vertiefung der 96-Loch-Platte zu der Zellsuspension 100 µl einer NBT-TPA-Lösung (Nitroblautetrazolium (NBT), Endkonzentration im Ansatz 1 mg/ml, Tetradecanoylphorbolmyristat-13-acetat (TPA), Endkonzentration im Ansatz 2×10^{-7} mol/l) pipettiert.
15

Durch Inkubation über 2 Stunden bei 37°C und 5% CO₂ in Luft wird infolge der intrazellulären Sauerstoffradikalfreisetzung, stimuliert durch TPA, in den zu Makrophagen differenzierten Zellen NBT zu unlöslichem Formazan reduziert.

20 Zur Beendigung der Reaktion werden die Vertiefungen der 96-Loch-Platte abgesaugt und die Zellen durch Zugabe von Methanol am Plattenboden fixiert und nach Fixation getrocknet. Zur Lösung der gebildeten intrazellulären Formazankristalle werden in jede Vertiefung 100 µl Kaliumhydroxid (2 mol/l) und 100 µl Dimethylsulfoxid pipettiert und 1 Minute ultrabeschallt. Die Konzentration von Formazan wird spektralphotometrisch bei 650 nm gemessen.

25 Als Maß für die Differenzierungsinduktion der HL 60-Zellen zu Makrophagen gilt die Konzentration an gebildetem Formazan. Das Ergebnis wird als Dosisrelation ($DR = \text{Faktor Testsubstanzdosis/Referenzsubstanzdosis}$ für vergleichbare halbmaximale Wirkungen) angegeben.

30 Zur Ermittlung der metabolischen Stabilität wird die Prüfsubstanz mit Gewebehomogenat (aus Rattenleber) in Gegenwart von Puffersystemen inkubiert. Zeitabhängig wird der Abfall der Ausgangskonzentration verfolgt. Nach bestimmten Zeiten wird die Inkubation gestoppt und die unveränderte Prüfsubstanz aus dem Homogenat extrahiert (Diethylether), unter Stickstoff

eingedampft, über HPLC isoliert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser) und mittels UV-Absorption detektiert.

Die Ergebnisse des Calcitriol-Rezeptortests sowie der Bestimmung der Dosisrelation der Differenzierungsinduktion von HL 60-Zellen und der
5 Dosisrelation für Hypercalcämie sowie die Halbwertszeit im Leberhomogenat sind nachfolgend zusammengefaßt:

Beispiele für Testverbindungen :

- (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **66**
- 10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **71**
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **76**
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
15 5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **126**
- (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **127**
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **131**
- 20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **136**
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **168b**
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **175b**
- 25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **182b**
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **214a**
- 30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **214b**
- [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **221b**
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **226a**
- 35

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **226b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **231b**

- 5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **236b**

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **246b**

Vergleichsverbindungen:

- 10 Calcitriol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-26,27-Cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (Calcipotriol)

Verbindung	KF	DR HL 60	DR Ca	T1/2 (min)
66	10	0,5	30	110
71	9	1,7	100	120
76	7	19	>100	>120
81	40	9	>>300	>120
126	5	0,5	20	120
127	30	4	>100	120
131	10	0,2	30	120
132	20	2	>100	100
136	10	17	>100	>120
168b	3	7	>100	120
175b	1	3	>100	90
182b	2	18	>100	100

214a	3	1,5	>>1	80
214b	1	0,1	>1	100
221b	2	0,1	10	90
226a	4	2	>>1	80
226b	3	0,4	>5	100
231b	9	2	>100	75
236b	20	4	>>30	100
246b	10	2	>>10	100
Calcitriol	1	1	1	120
Calcipotriol	1	1	50	40

Die aufgeführten Verbindungen zeigen neben einer Affinität zum Vitamin D-Rezeptor, die der von Calcitriol vergleichbar ist, zum Teil eine ebenso vergleichbare oder bessere zelldifferenzierende Aktivität.

- 5 Die Induktion einer Hypercalcämie erfolgt dagegen durchweg erst bei sehr viel höheren Dosen als bei Calcitriol.

Die metabolische Stabilität der Verbindungen gleicht der von Calcitriol und ist deutlich höher als die des strukturell verwandten Calcipotriols.

Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen

- 10 Durch die verminderte Eigenschaft, eine Hypercalcämie auszulösen sowie die hohe metabolische Stabilität, eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen in besonderer Weise zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Hyperproliferation und fehlende Zelldifferenzierung gekennzeichnet sind. Dazu zählen zum Beispiel hyperproliferative Erkrankungen
- 15 der Haut (Psoriasis, Pitiriasis subia pilasis, Akne, Ichthyosis) und Pruritus sowie Tumorerkrankungen und Präkanzerosen (zum Beispiel Darmtumoren, Mammakarzinom, Lungentumoren, Prostatakarzinom, Leukämien, T-Zell-

Lymphome, Melanome, Bazilläre Erytheme, Squamous Carcinoma, aktinische Keratosen, Cervixdysplasien, metastasierende Tumore jeglicher Art).

- Auch zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch eine Störung des Gleichgewichts des Immunsystems gekennzeichnet sind, eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen. Hierzu zählen Ekzeme und Erkrankungen des atopischen Formenkreises und entzündliche Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Asthma) sowie Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ I, Myasthenia gravis, Lupus erythematosus, Sklerodermie, bullöse Hauterkrankungen (Pemphigus, Pemphigoid), weiterhin Abstoßungsreaktionen bei autologen, allogenen oder xenogenen Transplantaten sowie AIDS. Bei all diesen Erkrankungen können die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I vorteilhaft mit anderen immunsuppressiv wirksamen Stoffen wie Cyclosporin A, FK 506, Rapamycin und Anti-CD 4-Antikörpern kombiniert werden.
- Ebenso sind die Substanzen geeignet zur Therapie von sekundärem Hyperparathyreoidismus und renaler Osteodystrophie infolge der Eigenschaft von Calcitriolen, die Parathormonsynthese zu senken.

Aufgrund der Präsenz des Vitamin D-Rezeptor in den insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse eignen sich die Substanzen durch Erhöhung der Insulinsekretion zur Therapie des Diabetes mellitus Typ II.

Weiterhin wurde überraschenderweise gefunden, daß durch topische Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Haut von Mäusen, Ratten und Meerschweinchen eine vermehrte Hautrötung und Zunahme der Epidermisdicke induziert werden kann. Die Zunahme der Hautrötung wird anhand der Erhöhung des mit einem Farbmeßgerät quantifizierbaren Rotwertes der Hautoberfläche ermittelt. Der Rotwert ist nach dreimaliger Substanzapplikation (Dosis 0,003%) im Abstand von 24 Stunden typischerweise um das 1,5-fache erhöht. Die Zunahme der Epidermisdicke wird im histologischen Präparat quantifiziert. Sie ist typischerweise um das 2,5-fache erhöht. Die Anzahl der proliferierenden Epidermiszellen (Zellen in der S-Phase des Zellzyklus) wird durchflußcytometrisch ermittelt und ist typischerweise um den Faktor 6 erhöht.

Diese Eigenschaften der erfindungsgemäßen Derivate in der Vitamin D-Reihe läßt sie zum therapeutischen Einsatz bei atrophischer Haut, wie sie bei

natürlicher Hautalterung infolge erhöhter Lichtexposition oder medikamentös induzierter Hautatrophie durch Behandlung mit Glucocorticoiden auftritt, geeignet erscheinen.

5 Darüber hinaus kann die Wundheilung durch topische Applikation mit den neuen Verbindungen beschleunigt werden.

In Zellpopulationen des Haarfollikels, die entscheidend zum Haarwachstum bzw. der Haarzyklusregulation beitragen, konnten Vitamin D₃-Rezeptorproteine nachgewiesen werden [Stumpf, W. E. et al., *Cell Tissue Res.* **238**, 489 (1984); Milde, P. et al., *J. Invest. Dermatol.* **97**, 230 (1991)]. Außerdem zeigen in vitro-
10 Befunde an isolierten Haarfollikelkeratinozyten einen proliferationsinhibierenden und differenzierungsstimulierenden Einfluß von 1,25-(OH)₂-D₃.

Aus klinischen Beobachtungen ist bekannt, daß die Vitamin D₃-resistente Rachitis häufig mit einer Alopezie einhergeht, die sich im frühen Kindesalter ausprägt. Experimentelle Befunde zeigen, daß die Vitamin D₃-Bindungsstelle des VDR bei
15 dieser Erkrankung mutiert, d. h. defekt ist [Kristjansson, K. et al., *J. Clin. Invest.* **92**, 12 (1993)]. Keratinozyten, die aus den Haarfollikeln dieser Patienten isoliert wurden, reagieren in vitro nicht auf die Zugabe von 1,25-(OH)₂-D₃ [Arase, S. et al., *J. Dermatol. Science* **2**, 353 1991)].

20 Aus diesen Befunden läßt sich eine entscheidende Rolle von 1,25-(OH)₂-D₃ auf die Regulation des Haarwachstums ableiten.

Daher eignen sich diese Analoga besonders zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einem gestörten Haarwachstum einhergehen (androgenetische Alopezie, Alopezia areata/totalis, chemotherapie-induzierte Alopezie), oder zur Unterstützung des physiologischen Haarwachstums
25 ohne die Nebenwirkungen des Calcitriols (insbesondere Hypercalcämie) hervorzurufen.

Die senile und postmenopausale Osteoporose ist gekennzeichnet durch einen erhöhten Knochenumsatz mit einer insgesamt negativen Bilanz. Aufgrund des Knochenschwundes insbesondere von trabekulärem Knochen kommt es in
30 verstärktem Maße zu Knochenbrüchen. Aufgrund der fördernden Wirkung von Calcitriol sowohl auf die Anzahl als auch die Syntheseleistung von knochenneubildenden Zellen (Osteoblasten) eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen zur Therapie und Prophylaxe der senilen und postmenopausalen

Osteoporose (EP 0 634 173 A1), der steroidinduzierten Osteoporose sowie zur beschleunigten Einheilung von Gelenkplastiken ohne die Nebenwirkungen des Calcitriols (insbesondere Hypercalcämie) hervorzurufen. Für die Therapie der verschiedenen Formen der Osteoporose können sie vorteilhaft mit Estradiol oder
5 anderen Abkömmlingen des Östrogens kombiniert werden.

Schließlich konnte gezeigt werden, daß Calcitriol die Synthese eines Wachstoffs für Nervenzellen (nerve growth factor) steigert [M.S. Saporito et al. *Brain Res.* **633**, 189 (1994)]. Daher eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen des
10 peripheren und zentralen Nervensystems, wie der Alzheimerschen Erkrankung und der amyotrophen Lateralsklerose.

Es wurde außerdem gefunden, daß bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel I in HL 60-Zellen überraschenderweise die Wirkung von Calcitriol antagonisieren (siehe auch WO 94/07853, WO 97/00242).

Solche Verbindungen können bei der Therapie von Hypercalcämien eingesetzt werden, wie zum Beispiel bei Hypervitaminose D oder Intoxikation mit Calcitriol und calcitriolartig wirksamen Substanzen, oder bei erhöhter extrarenalen Calcitriolsynthese bei granulomatösen Erkrankungen (Sarkoidose, Tuberkulose). Auch paraneoplastische Hypercalcämien (zum Beispiel bei osteolytischen
15 Metastasen und Tumoren mit erhöhter Synthese von Parathormon-related peptide) sowie bei Hypercalcämie bei Hyperparathyreoidismus.

Weiterhin sind Calcitriolantagonisten zur Fertilitätskontrolle einzusetzen. Im Reproduktionstrakt weiblicher und männlicher Tiere wird der Vitamin D-Rezeptor exprimiert. Es ist bekannt, daß die weibliche und männliche Fertilität Vitamin D-
25 defizienter Tiere herabgesetzt ist. Durch kurzfristige Substitution von Calcitriol kann die Reproduktionsleistung erhöht werden. Daher sind Calcitriolantagonisten in der Lage, die weibliche und männliche Fertilität zu beeinflussen.

Da Calcitriol unter bestimmten Bedingungen eine immunsuppressive Wirkung zeigt, sind Calcitriolrezeptorantagonisten auch als Immunstimulantien, z. B. bei
30 Infektabwehr-schwäche, einzusetzen.

Von Calcitriol ist bekannt, daß es das Haarwachstum modulieren kann. Calcitriolantagonisten können daher bei unerwünschtem Haarwachstum, z. B. beim Hirsutismus, therapeutische Verwendung finden.

Eine fördernde Rolle von Vitamin D auf die Bildung von arteriosklerotischen Plaques ist seit langem bekannt. In solchen Gefäßläsionen wird ein Calcitriol-reguliertes Protein, das Osteopontin, vermehrt gefunden, dem eine Rolle bei der Gefäßverkalkung zugeschrieben wird [R. Eisenstein et al. *Arch. Path.* 77, 27 (1964), L.A. Fitzpatrick et al. *J. Clin. Invest.* 94, 1597 (1994)]. Deshalb eignen sich Calcitriolantagonisten zur Therapie und Prophylaxe aller Erscheinungsformen der Arteriosklerose.

Schließlich eignen sich Calcitriolantagonisten infolge der Eigenschaft von Calcitriol, unspezifische Immunreaktionen von monocytären Zellen zu steigern, zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen insbesondere chronischer Natur, wie rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, und granulomatösen Erkrankungen wie Sarkoidose und anderen Fremdkörperreaktionen.

Für alle aufgezählten therapeutischen Anwendungen gilt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage sind, in den genannten Krankheitsbildern eine therapeutische Wirkung zu erreichen, ohne die Nebenwirkungen des Calcitriols (insbesondere Hypercalcämie) hervorzurufen.

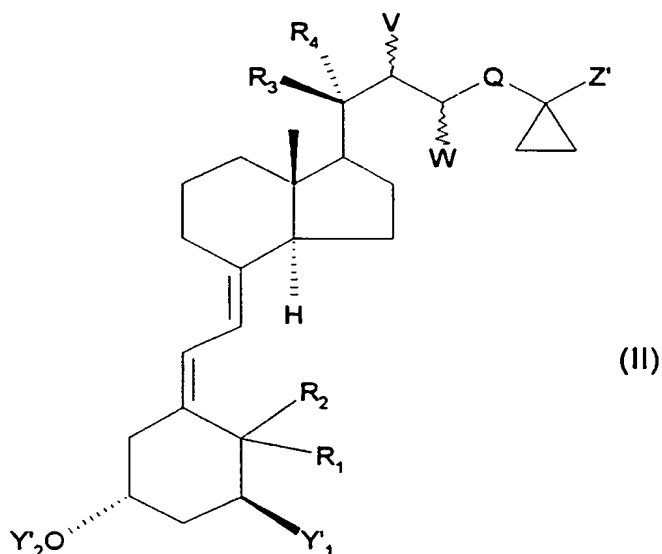
Die vorliegende Erfindung bezieht sich somit auf pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.

Die Verbindungen können als Lösungen in pharmazeutisch verträglichen Solventien oder als Emulsionen, Suspensionen, oder Dispersionen in geeigneten pharmazeutischen Solventien oder Trägern oder als Pillen, Tabletten oder Kapseln, die in an sich bekannter Weise feste Trägerstoffe enthalten, formuliert werden. Für eine topische Anwendung werden die Verbindungen vorteilhafterweise als Cremes oder Salben oder in einer ähnlichen, zur topischen Anwendung geeigneten Arzneimittelform formuliert. Jede derartige Formulierung kann auch andere pharmazeutisch verträgliche und nichttoxische Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Stabilisatoren, Antioxidantien, Bindemittel, Farbstoffe, Emulgatoren oder Geschmackskorrigentien. Die Verbindungen werden vorteilhafterweise durch Injektion, intravenöse Infusion in geeigneter steriler Lösungen, als Aerosol über Bronchien und Lunge oder als orale Dosierung über den Ernährungstrakt oder topisch in der Form von Cremes, Salben, Lotions oder geeigneter transdermaler Pflaster appliziert, wie in der EP-A 0 387 077 beschrieben ist.

Die tägliche Dosis liegt bei 0,1 µg/Patient/Tag - 1000 µg/Patient/Tag,
 vorzugsweise 1,0 µg/Patient/Tag - 500 µg/Patient/Tag.

Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die Herstellung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I erfolgt
 5 erfindungsgemäß aus einer Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin Y'₁ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine geschützte Hydroxylgruppe und Y'₂ eine Hydroxyschutzgruppe bedeuten.

10 Z' unterscheidet sich von Z dadurch, daß eventuell vorliegende Hydroxylgruppen oder Ketogruppen in geschützter Form vorliegen können.

Bei den Schutzgruppen handelt es sich vorzugsweise um alkyl-, aryl- oder gemischt alkylarylsubstituierte Silylgruppen, z.B. die Trimethylsilyl- (TMS), Triethylsilyl- (TES), *tert.*-Butyldimethylsilyl- (TBDMS), *tert.*-Butyldiphenylsilyl- (TBDPS) oder Triisopropylsilylgruppen (TIPS) oder eine andere gängige
 15 Hydroxyschutzgruppe (Methoxymethyl-, Methoxyethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydrofuranyl- Tetrahydropyranyl-Gruppen) für die Ketogruppen handelt es sich vorzugsweise um Ketale (1,3-Dioxolane, 1,3-Dioxane, Dialkoxyketale) (siehe T.W. Greene, P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991).

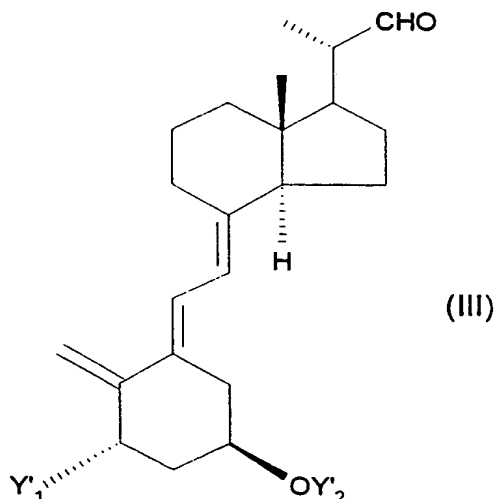
Durch gleichzeitige oder sukzessive Abspaltung der Hydroxy- sowie Ketoschutzgruppen und gegebenenfalls durch partielle, sukzessive oder vollständige Veresterung der freien Hydroxylgruppen wird II in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt.

- 5 Im Falle der Silylschutzgruppen oder der Trimethylsilylethoxymethylgruppe verwendet man zu deren Abspaltung Tetrabutylammoniumfluorid, Fluorwasserstoffsäure oder Fluorwasserstoffsäure/Pyridin oder saure Ionentauscher; im Falle von Ethergruppen (Methoxymethyl-, Methoxyethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranylether) und Ketalen werden
10 diese unter katalytischer Einwirkung von Säure, beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, Pyridinium-p-toluolsulfonat, Essigsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder einem sauren Ionenaustauscher abgespalten.

Die Veresterung der freien Hydroxygruppen kann nach gängigen Verfahren mit den entsprechenden Carbonsäurechloriden, -bromiden oder -anhydriden erfolgen.

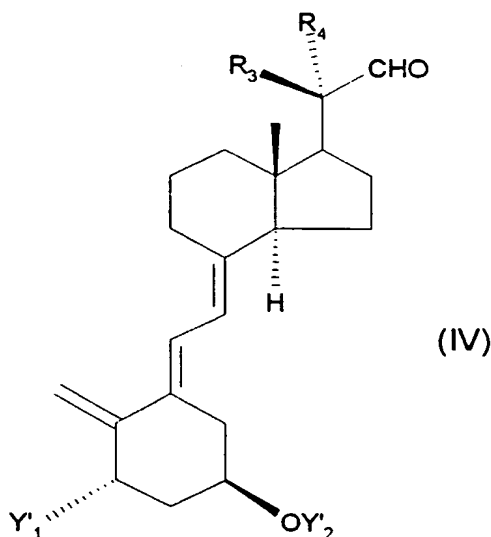
- 15 Die Herstellung der Ausgangsverbindungen für die allgemeine Formel II geht je nach letztendlich gewünschtem Substitutionsmuster in 10- und 20-Position von verschiedenen Startverbindungen aus.

Für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R_1 und R_2 gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe und Y'_1 ein Wasserstoffatom oder
20 eine geschützte Hydroxylgruppe und Y'_2 eine Hydroxyschutzgruppe bedeuten, wird von dem bekannten Aldehyd III ausgegangen [M. Calverley Tetrahedron **43**, 4609 (1987), WO 87/00834].



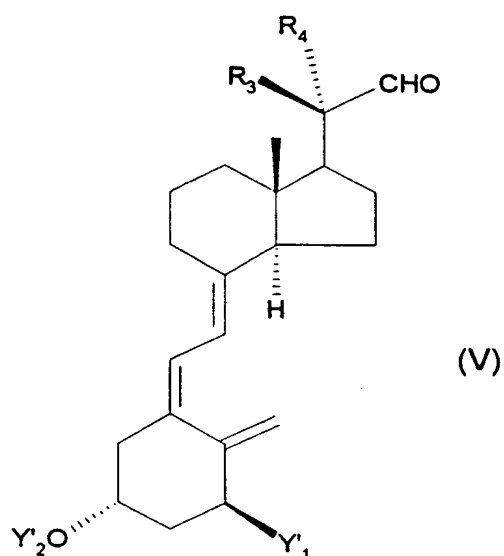
Andere Schutzgruppen für Y'_1 und Y'_2 als die in den Literaturstellen erwähnten lassen sich durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung entsprechend modifizierter Silylchloride (z.B. *tert.*-Butyldiphenylsilylchlorid anstelle von *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid) erhalten. Durch Verzicht auf die entsprechenden Stufen zur 1 α -Hydroxylierung lassen sich Derivate vom Typ $Y'_1=H$ erhalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden nun analog bekannter Verfahren in Aldehyde der allgemeinen Formel IV überführt [EP 647 219, WO 94/07853, M.J. Calverley, L. Binderup *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3**, 1845-1848 (1993)].

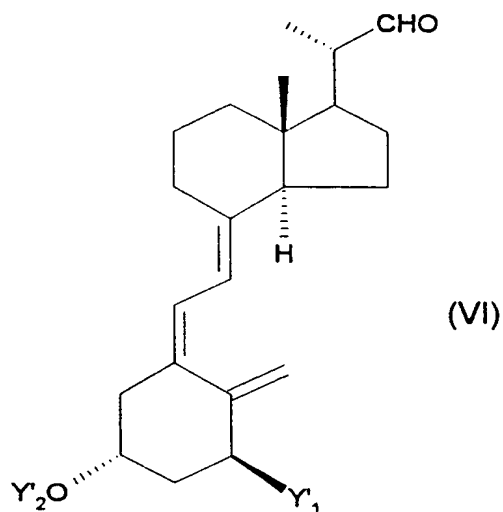


Für R_3 und R_4 gelten die schon eingangs erwähnten Definitionen.

Zur Etablierung des natürlichen Vitamin D-Triensystems wird eine photochemische Isomerisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV vorgenommen. Bestrahlung mit ultraviolettem Licht erfolgt in Gegenwart eines sogenannten Triplettensensibilisators. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird dafür Anthracen verwendet. Durch Spaltung der π -Bindung der 5,6-Doppelbindung, Rotation des A-Ringes um 180° um die 5,6-Einfachbindung und Reetablierung der 5,6-Doppelbindung wird die Stereoisomerie an der 5,6-Doppelbindung umgekehrt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel V anfallen,



Grundsätzlich ist diese Isomerisierungsreaktion auch auf einer späteren Stufe möglich. Exemplarisch werden im Folgenden die Umsetzungen des Aldehydes VI mit natürlicher Konfiguration an C-20 beschrieben.



5

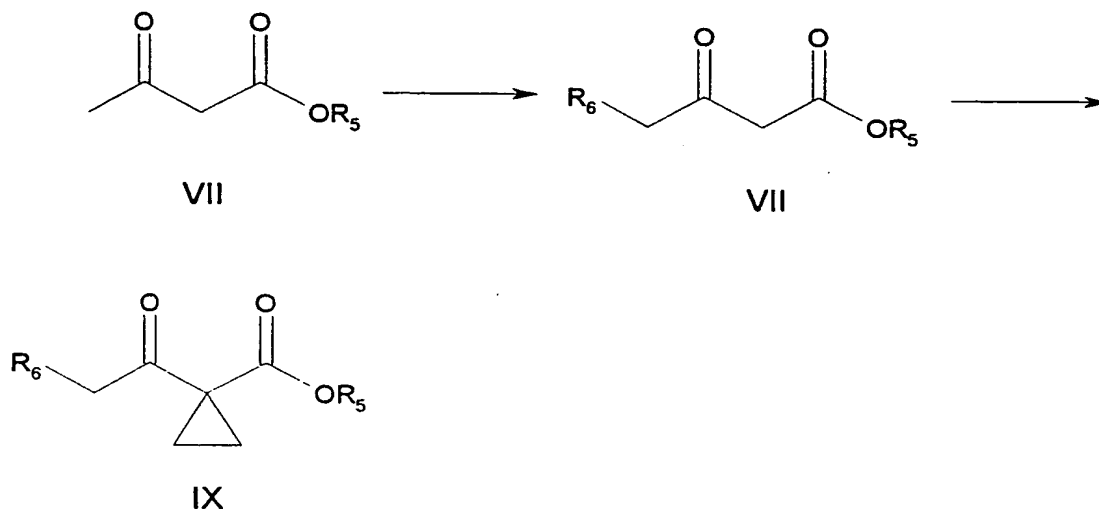
Prinzipiell sind die folgenden Umsetzungen aber auch mit den genannten Substitutionsmustern an C-20 möglich.

Zunächst wird die Synthese von Verbindungen, die einen Spezialfall der allgemeinen Formel II darstellen, beschrieben. So bilden R_1 und R_2 gemeinsam eine Methylengruppe, R_3 ist ein Wasserstoffatom und R_4 ist eine Methylgruppe, Q ist eine Methylengruppe und Z' bedeutet eine geradkettige 1-Oxoalkylgruppe mit

10

1-12 Kohlenstoffatomen, in der die Ketogruppe geschützt vorliegt (z.B. Ketal: Dialkoxyketal, 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxan, 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan).

Startmaterial für die Seitenkettenfragmente ist ein Acetessigsäureester der allgemeinen Formel VII.



5

R_5 kann eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen sein (vorzugsweise Methyl- oder Ethylgruppe). Zum Aufbau längerer Ketten wird die Verbindung VII mit zwei Äquivalenten einer oder zwei verschiedener Basen (z.B. Lithiumdiisopropylamid, *n*-Butyllithium, Natriumhydrid, Kaliumhydrid) doppelt deprotoniert und anschließend mit einem Äquivalent eines Alkylhalogenides (Bromid oder Iodid) an der reaktiveren Position alkyliert, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel VIII anfällt [L. Weiler et al. *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1082-1087 (1974), N. Haddad et al. *J. Org. Chem.* **60**, 6883-6887 (1995), D.F. Taber et al. *J. Org. Chem.* **60**, 2283-2285 (1995)]. R_6 bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 11 Kohlenstoffatomen.

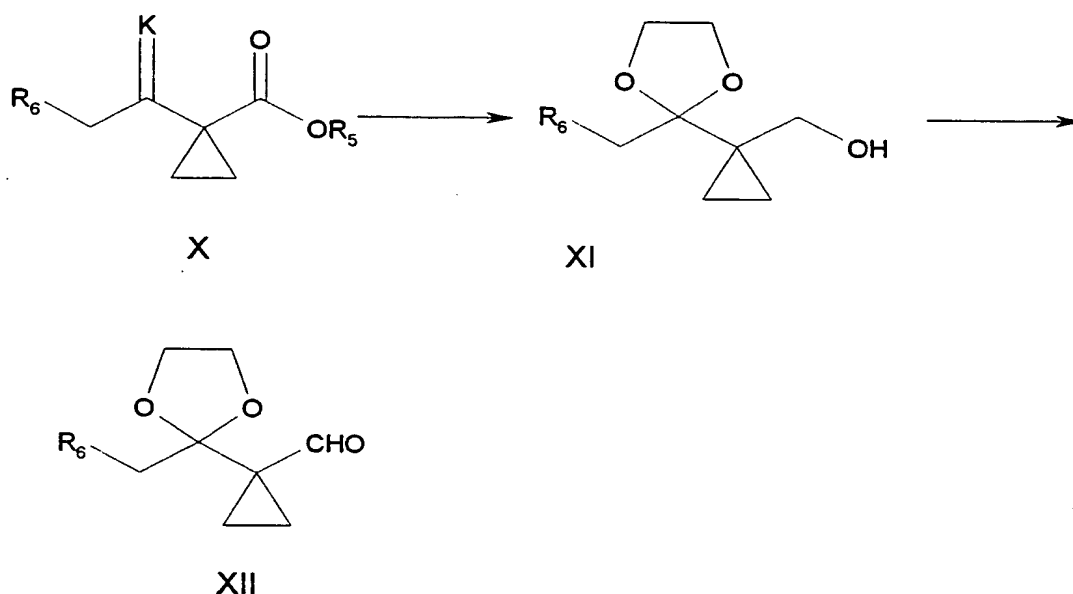
15

Die Verbindung VII oder VIII werden nun mit einer Base (z.B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumalkoholat) und 1,2-Dibromethan umgesetzt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel IX entstehen. R_6 hat die schon genannte Bedeutung oder ist ein Wasserstoffatom [D.F. Taber et al. *J. Org. Chem.* **57**, 436-441 (1992)].

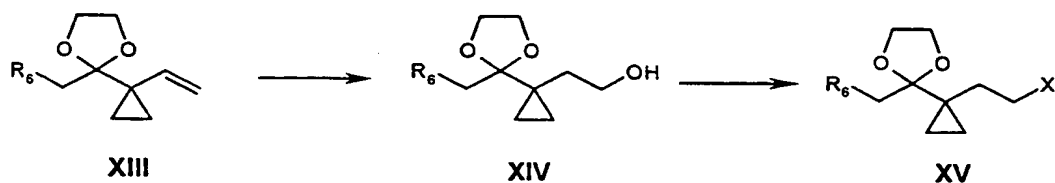
20

Die Ketogruppe der Verbindung IX wird nun unter Standardbedingungen in ein Ketal überführt, wobei die Verbindung X entsteht, in der K eine Ketoschutzgruppe bedeutet. Als Ketoschutzgruppen kommen alle in "Protective Groups in Organic

Synthesis", 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991 (T.W. Greene, P.G.M. Wuts) infrage (z. B. 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxan, 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan, Dialkoxyketale). Exemplarisch wird im Folgenden das 1,3-Dioxolan-Derivat **X** (K= -O-CH₂-CH₂-O-) beschrieben. Die Verwendung anderer Ketalgruppen ist aber grundsätzlich möglich.

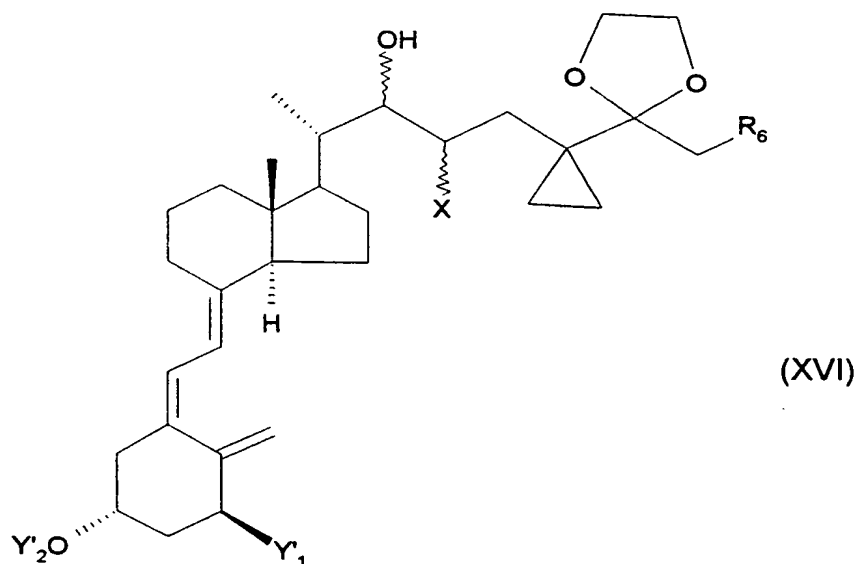


Reduktion der Estereinheit zum Alkohol **XI** kann mit einem gängigen Reduktionsmittel erfolgen (z.B. Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid). Anschließende Oxidation unter den üblichen Bedingungen (Mangandioxid, Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Swern-Bedingungen) ergibt als wichtiges Zwischenprodukt den Aldehyd **XII** (zeichnerisch dargestellt als 1,3-Dioxolan-Derivat, aber nicht auf diese Schutzgruppe beschränkt, sondern auch mit anderen Ketoschutzgruppen herstellbar, s.o.). In einer Wittig-Reaktion mit dem Ylid aus Methyltriphenylphosphoniumiodid oder -bromid (Deprotonierung z.B. mit *n*-Butyllithium) wird das Olefin **XIII** generiert.

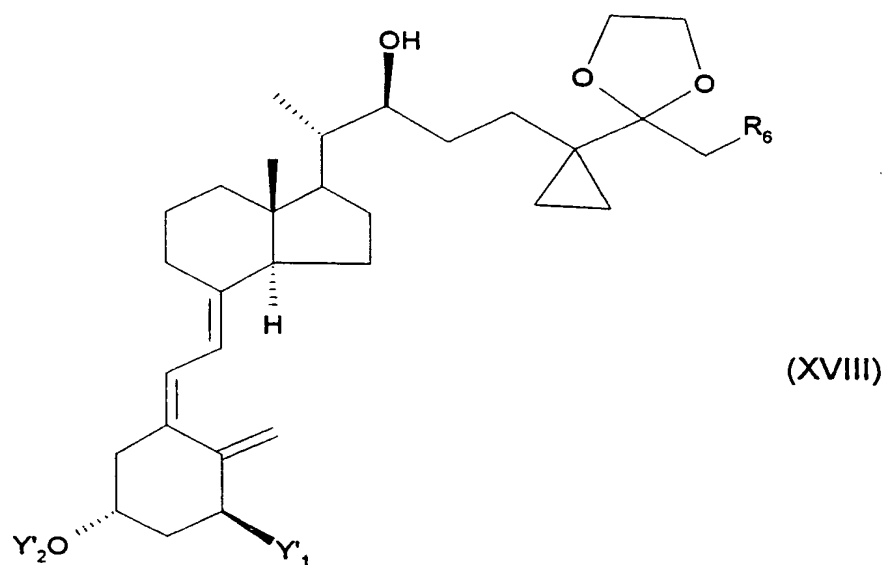
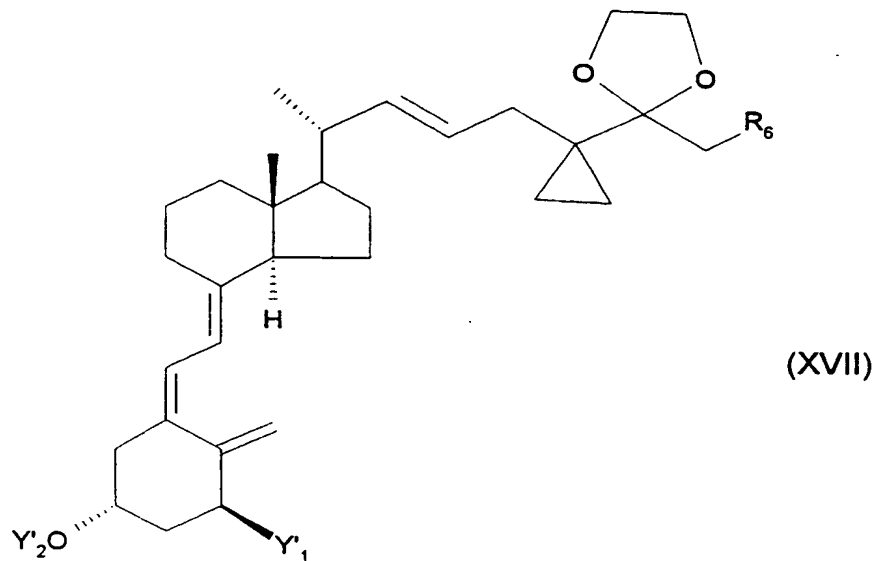


Die Doppelbindung kann nun unter den Standardbedingungen hydroboriert und nach oxidativer Aufarbeitung in den Alkohol **XIV** überführt werden [Pelter, Smith, Brown *Borane Reagents*; Academic Press: New York, 1988; H.C. Brown et al. *Heterocycles* **25**, 641-667 (1987).] Die Alkoholfunktion wird nun tosyliert (**XV**, X=OTos) und mit dem Thiophenolatanion zum Thioether **XV** (X=SPh) umgesetzt.
 5 Oxidation (z.B. mit Wasserstoffperoxid, Metachlorperbenzoesäure, *tert.*-Butylhydroperoxid, Natriumperodat) ergibt dann das Sulfon **XV** (X=SO₂Ph) [P.C. Bulman Page et al. *Synth. Comm.* **23**, 1507-1514 (1993)].

Das Sulfon **XV** wird nun mit einer Base (z.B. *n*-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid) deprotoniert und bei tiefer
 10 Temperatur (zwischen -100°C und -20°C) mit dem Aldehyd **VI** umgesetzt, wobei Hydroxysulfone der allgemeinen Formel **XVI** (X=SO₂Ph) anfallen.



Überführung der Hydroxysulfone in Verbindungen, die eine Doppelbindung in der
 15 Seitenkette tragen gelingt im Fall von Vitamin D-Derivaten vorzugsweise durch Reaktion mit Natriumamalgam (H.F. DeLuca et al. *Bioorg. Chem.* **15**, 152-166 (1987), H.F. DeLuca et al. *Biochemistry* **29**, 190-196 (1990)).



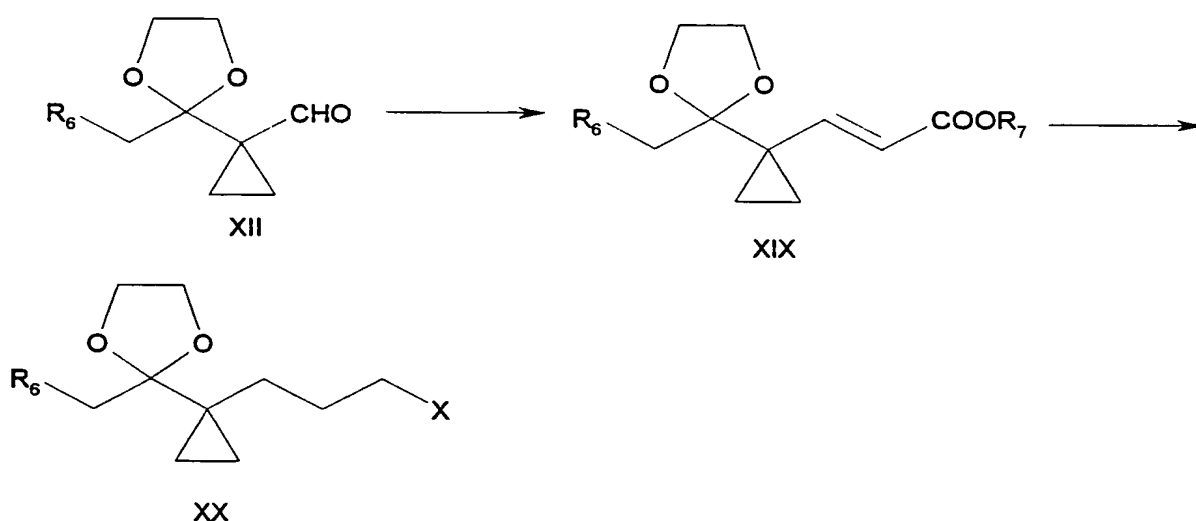
Neben den Olefinen der allgemeinen Formel **XVII** fallen auch die Alkohole der
 5 allgemeinen Formel **XVIII** an, die chromatographisch abgetrennt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln **XVII** und **XVIII** können als Sonderfälle
 der allgemeinen Formel **II** angesehen werden und können wie vorstehend
 beschrieben in die Titelverbindungen der allgemeine Formel **I** überführt werden.

Im Folgenden wird die Synthese von Verbindungen, die einen weiteren Spezialfall
 10 der allgemeinen Formel **II** darstellen, beschrieben. So bilden R_1 und R_2

gemeinsam eine Methylengruppe, R_3 ist ein Wasserstoffatom und R_4 ist eine Methylgruppe, Q ist eine Ethylengruppe und Z' hat die bereits vorstehend erwähnte Definition.

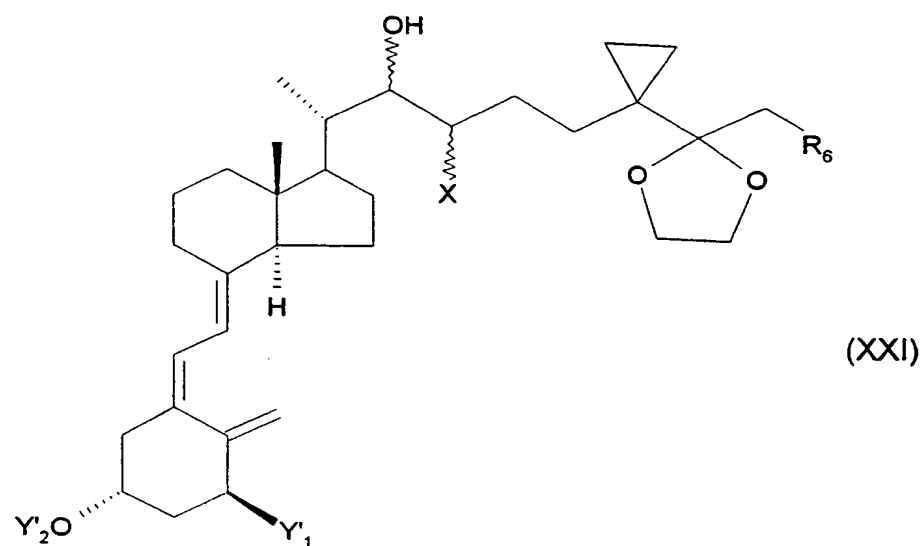
- 5 Zum Aufbau der Seitenkettenfragmente werden Aldehyde der allgemeinen Formel XII in Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen mit deprotonierten Phosphonoessigsäureestern (Base: z.B. Lithiumdiisopropylamid, *n*-Butyllithium, Natriumhydrid, Kaliumhydrid) umgesetzt, wobei Ester der allgemeinen Formel XIX anfallen.



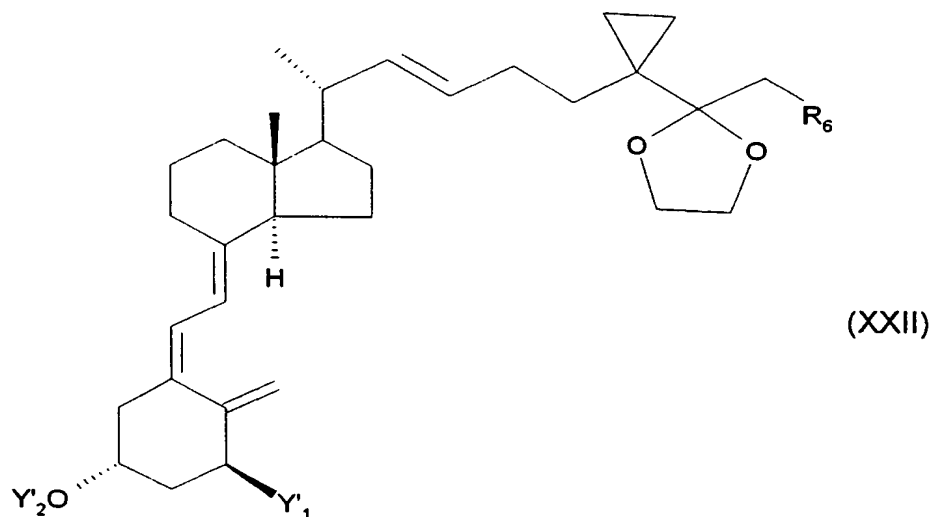
- 10 Reduktion unter Birch-Bedingungen (Lithium, Natrium oder Calcium in flüssigem Ammoniak oder Aminen) liefert die Alkohole der allgemeinen Formel XX (X=OH).

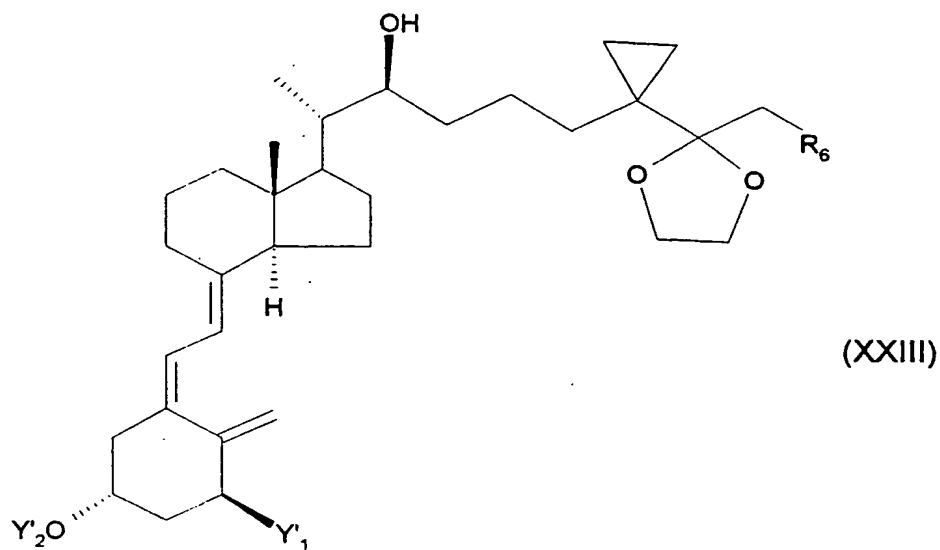
Die Alkoholfunktion wird nun tosyliert (XX, X=OTos) und mit dem Thiophenolatanion zum Thioether XX (X=SPh) umgesetzt. Oxidation (z.B. mit Wasserstoffperoxid, Metachlorperbenzoesäure, *tert*-Butylhydroperoxid, Natriumperiodat) ergibt dann das Sulfon XX (X=SO₂Ph) [P.C. Bulman Page et al. *Synth. Comm.* **23**, 1507-1514 (1993)].

- 20 Das Sulfon XX wird nun mit einer Base (z.B. *n*-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid) deprotoniert und bei tiefer Temperatur (zwischen -100°C und -20°C) mit dem Aldehyd VI umgesetzt, wobei Hydroxysulfone der allgemeinen Formel XXI (X=SO₂Ph) anfallen.



Überführung der Hydroxysulfone in Verbindungen, die eine Doppelbindung in der
Seitenkette tragen gelingt im Fall von Vitamin D-Derivaten vorzugsweise durch
Reaktion mit Natriumamalgam (H.F. DeLuca et al. *Bioorg. Chem.* **15**, 152-166
5 (1987), H.F. DeLuca et al. *Biochemistry* **29**, 190-196 (1990)).



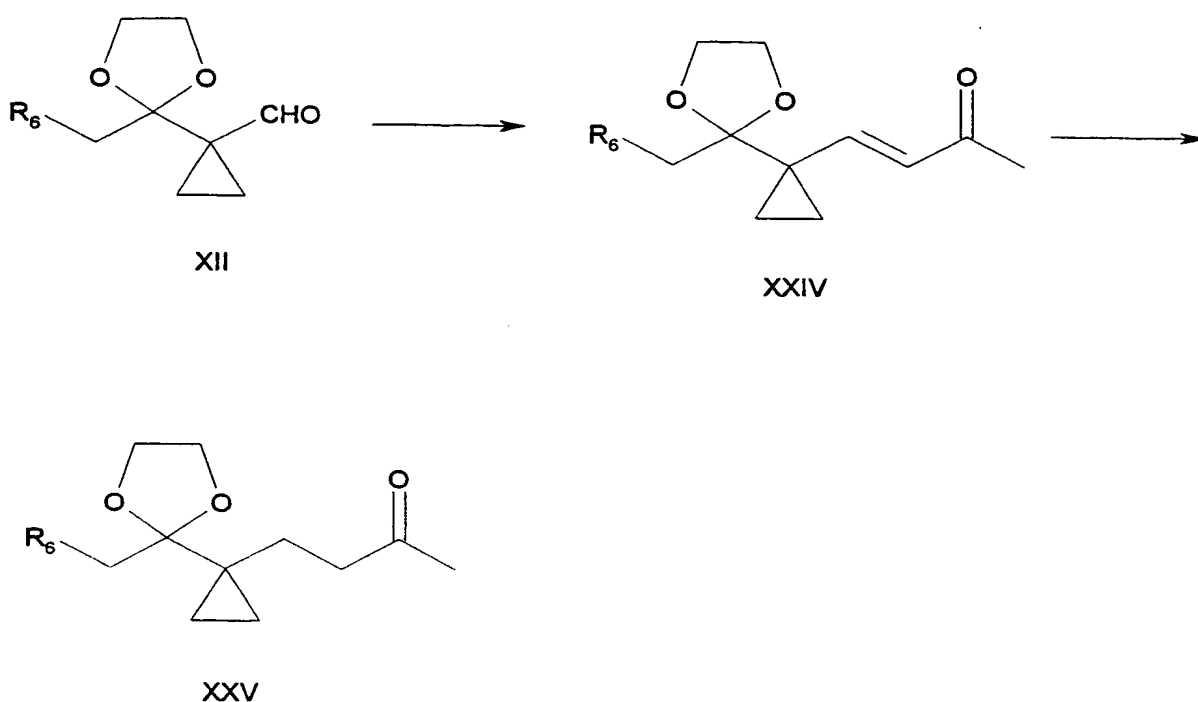


Neben den Olefinen der allgemeinen Formel XXII fallen auch die Alkohole der allgemeinen Formel XXIII an, die chromatographisch abgetrennt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln XXII und XXIII können als Sonderfälle
 5 der allgemeinen Formel II angesehen werden und können wie vorstehend beschrieben in die Titelverbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

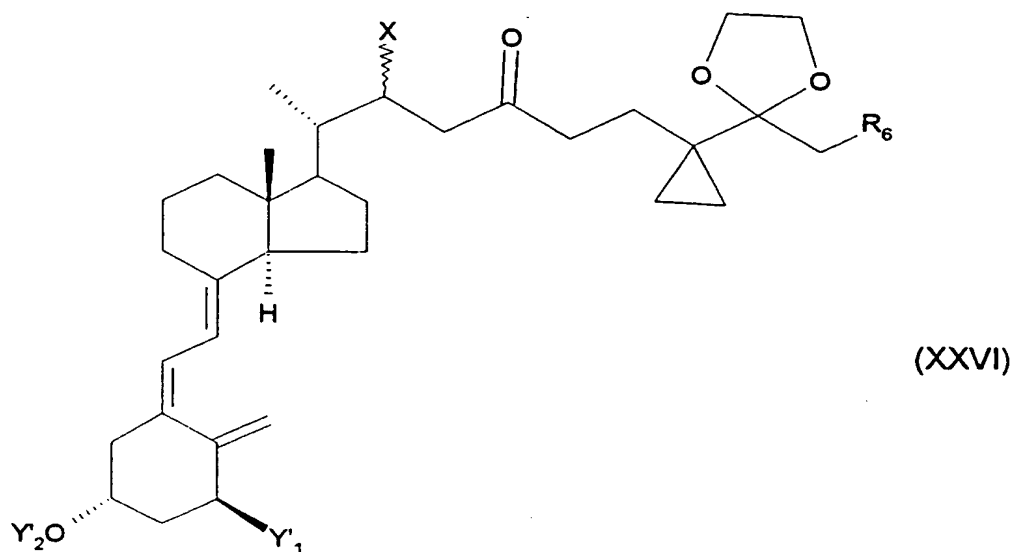
Im Folgenden wird die Synthese von Verbindungen, die einen weiteren Spezialfall
 der allgemeinen Formel II darstellen, beschrieben. So bilden R_1 und R_2
 gemeinsam eine Methylengruppe, R_3 ist ein Wasserstoffatom und R_4 ist eine
 10 Methylgruppe, Q bedeutet $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und Z' hat die schon genannte
 Bedeutung.

In diesem Fall wird der Aldehyd der allgemeinen Formel XII mit
 Oxopropylphosphonsäuredialkylester in Gegenwart einer Base (Triethylamin,
 Ethyldiisopropylamin, Triisopropylamin, Diazabicyclononan, Diazabicyclo-
 15 undecan, Natriumhydrid) unter eventuellem Zusatz von Lithiumchlorid in das
 Keton XXIV überführt [S. Masamune et al. *Tetrahedron Lett.* **25**, 2183-2186
 (1984), B. Resul et al. *J. Med. Chem.* **36**, 243-248 (1993)].



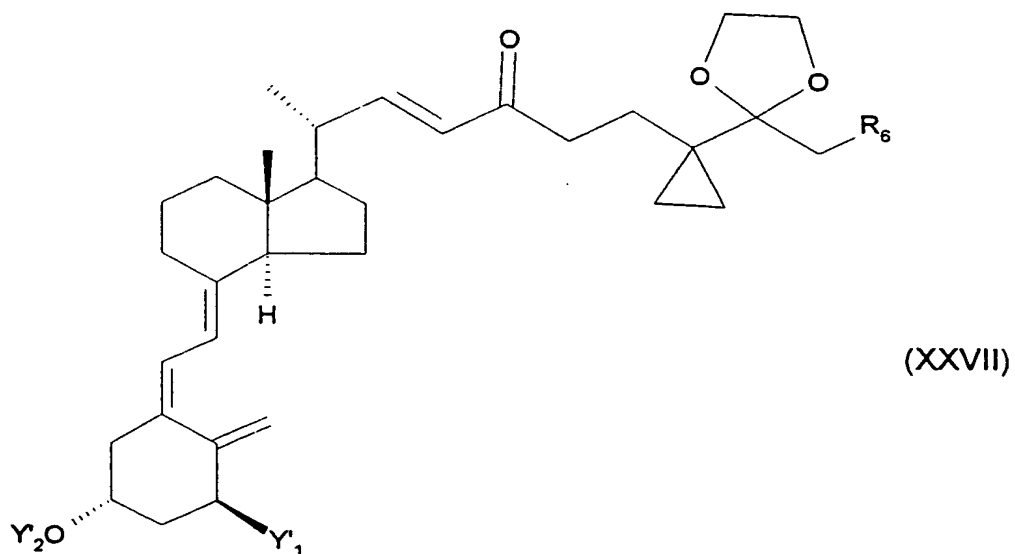
Reaktion zu gesättigten Ketonen der allgemeinen Formel **XXV** kann durch Birch-Reduktion (vorstehend beschrieben) eventuell gefolgt von Reoxidation (z.B. mit Pyridiniumdichromat, Pyridiniumchlorochromat, Swern-Bedingungen) oder durch Hydrierung der Doppelbindung erfolgen. Um eine hydrogenolytische Spaltung des Cyclopropylringes zu vermeiden, sollte als Katalysator Platin(VI)oxid oder ein löslicher Rhodium-Katalysator (z.B. Wilkinson-Katalysator) verwendet werden.

Die Ketone **XXV** werden mit einer Base regioselektiv deprotoniert (z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithium- oder Natriumhexamethyldisilazid) und bei tiefer Temperatur mit dem Aldehyd der allgemeinen Formel **VI** umgesetzt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel **XXVI** (X=OH) anfallen.



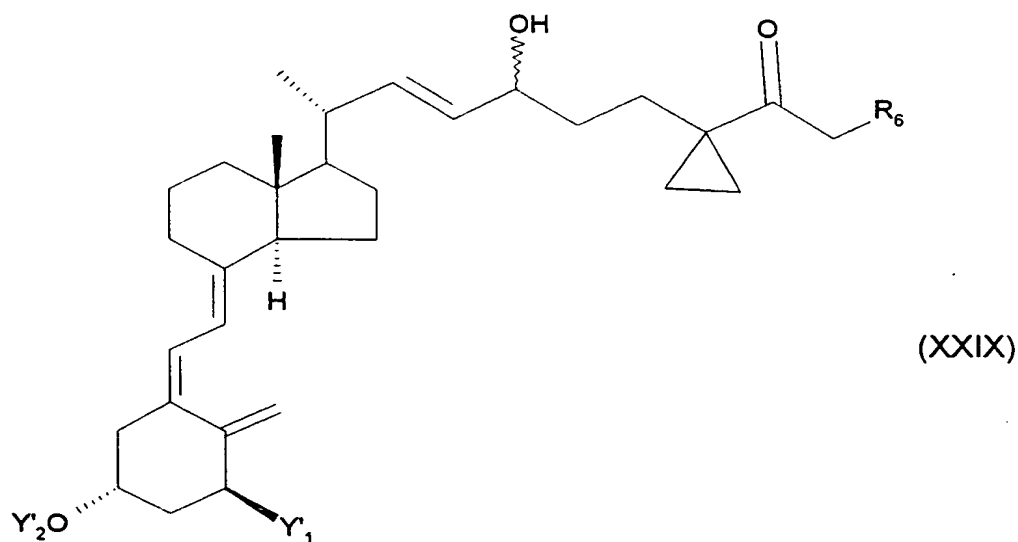
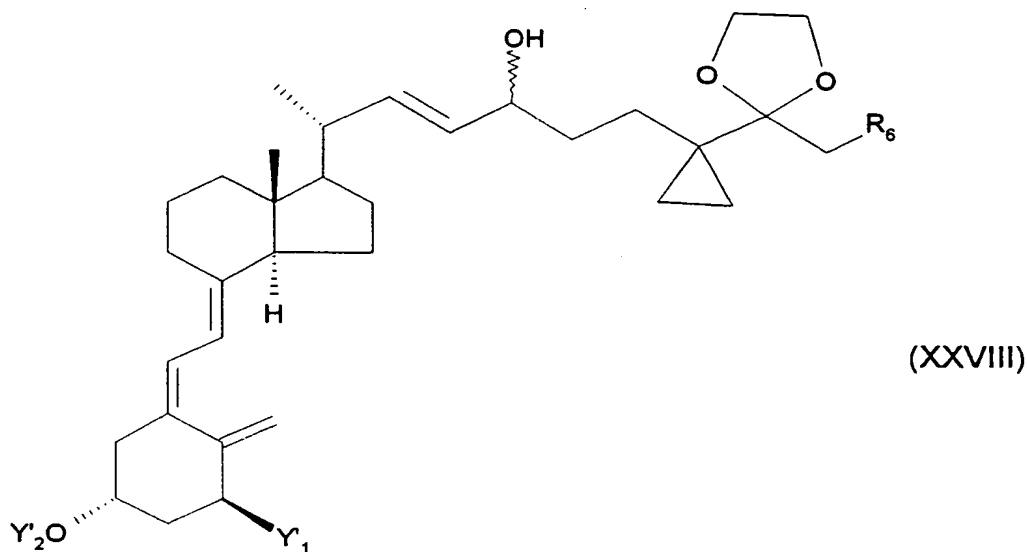
Die Hydroxylgruppe wird anschließend unter Standardbedingungen in eine Fluchtgruppe überführt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel **XXVI** (X= z.B. Acetat, Trifluoracetat, Tosylat, Mesylat oder Triflat) entstehen.

- 5 Eliminierung unter Einsatz von Basen (z.B. Diazabicyclononan, Diazabicycloundecan, Triethylamin, Diisopropylamin, Ethyldiisopropylamin) bei gegebenenfalls erhöhten Reaktionstemperaturen liefert die Ketone der allgemeinen Formel **XXVII**.



- 10 Die Carbonylgruppen in **XXVII** können nun zu den diastereomeren Alkoholen **XXVIII** reduziert werden (Reduktionsmittel: z.B. Natriumborhydrid/Certrichlorid,

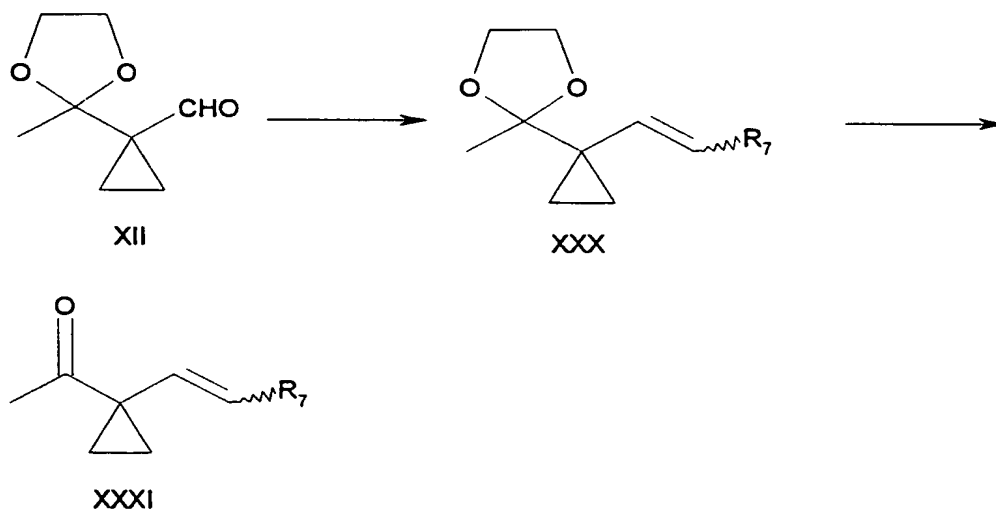
Lithium-aluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid) und chromatographisch getrennt werden.



- 5 Die Schutzgruppenabspaltung an der Verbindung der allgemeinen Formel XXVIII, welche als Sonderfall der allgemeinen Formel II aufzufassen ist, sollte sukzessive erfolgen. Das Ketal wird durch mild saure Reaktionsbedingungen (z.B. Pyridinium-p-Toluolsulfonat, Oxalsäure/Silicagel) abgespalten, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXIX anfallen. Wie beschrieben gelangt
- 10 man dann zu Verbindungen der allgemeinen Formel I.

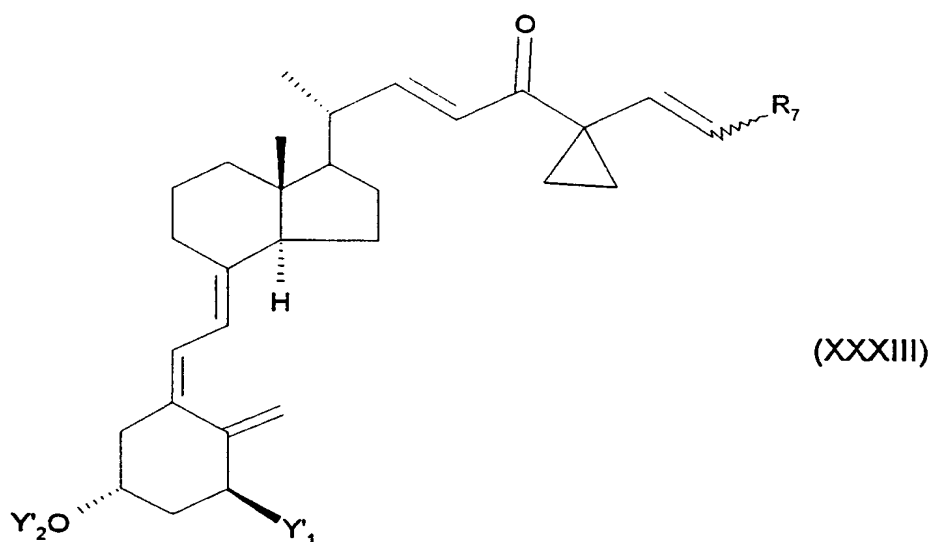
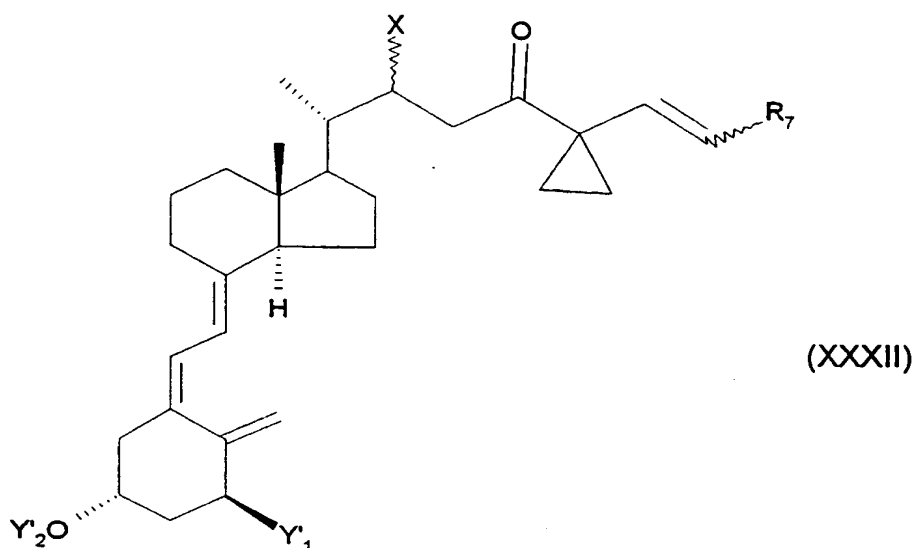
Im Folgenden wird die Synthese von Verbindungen, die einen weiteren Spezialfall der allgemeinen Formel II darstellen, beschrieben. So bilden R_1 und R_2 gemeinsam eine Methylengruppe, R_3 ist ein Wasserstoffatom und R_4 ist eine Methylgruppe, Q bedeutet $-\text{CH}(\text{OH})-$ und Z' bedeutet eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1-12 Kohlenstoffatomen.

Man setzt den Aldehyd der allgemeinen Formel XII für den Fall, daß R_6 ein Wasserstoffatom ist, mit Alkyltriphenylphosphoniumsalzen in Gegenwart von Basen (z.B. *n*-Butyllithium, Natriumhydrid, Kaliumhydrid) in Wittig-Reaktionen um, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXX anfallen. R_7 bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen. Üblicherweise entstehen *E,Z*-Gemische der Doppelbindung. Eine chromatographische Isomerentrennung wird erst auf einer späteren Stufe durchgeführt.



- Die Spaltung der Ketaleinheit erfolgt unter sauren Reaktionsbedingungen (z.B. Salzsäure, Aceton; *p*-Toluolsulfonsäure, Methanol; Oxalsäure, Silicagel), wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXXI erhalten werden.

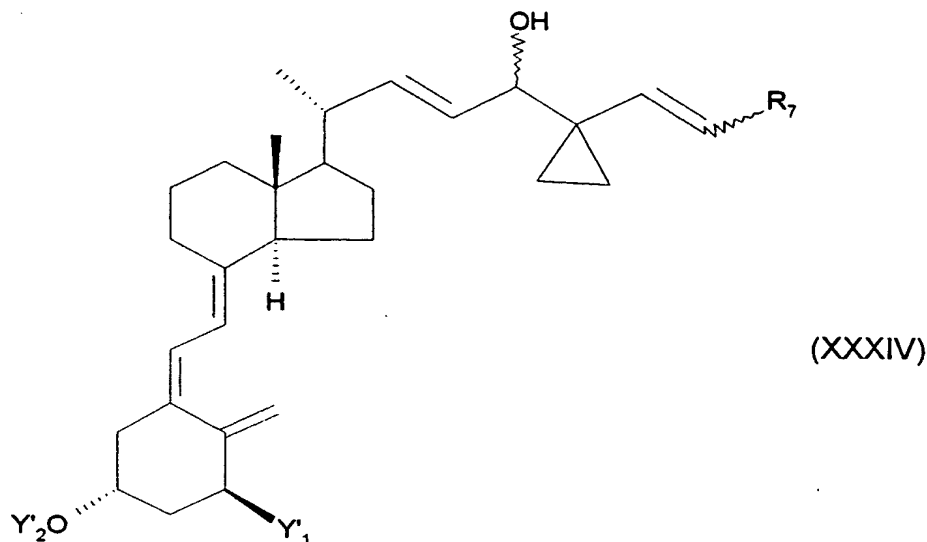
Die Ketone XXXI werden mit einer Base deprotoniert (z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithium- oder Natriumhexamethyldisilazid) und bei tiefer Temperatur mit dem Aldehyd der allgemeinen Formel VI umgesetzt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXXII ($X=\text{OH}$) anfallen.



Die Hydroxylgruppe wird anschließend unter Standardbedingungen in eine
5 Fluchtgruppe überführt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXXII (X=
z.B. Acetat, Trifluoracetat, Tosylat, Mesylat oder Triflat) entstehen.

Eliminierung unter Einsatz von Basen (z.B. Diazabicyclononan,
Diazabicycloundecan, Triethylamin, Diisopropylamin, Ethyldiisopropylamin) bei
gegebenfalls erhöhten Reaktionstemperaturen liefert die Ketone der allgemeinen
10 Formel XXXIII.

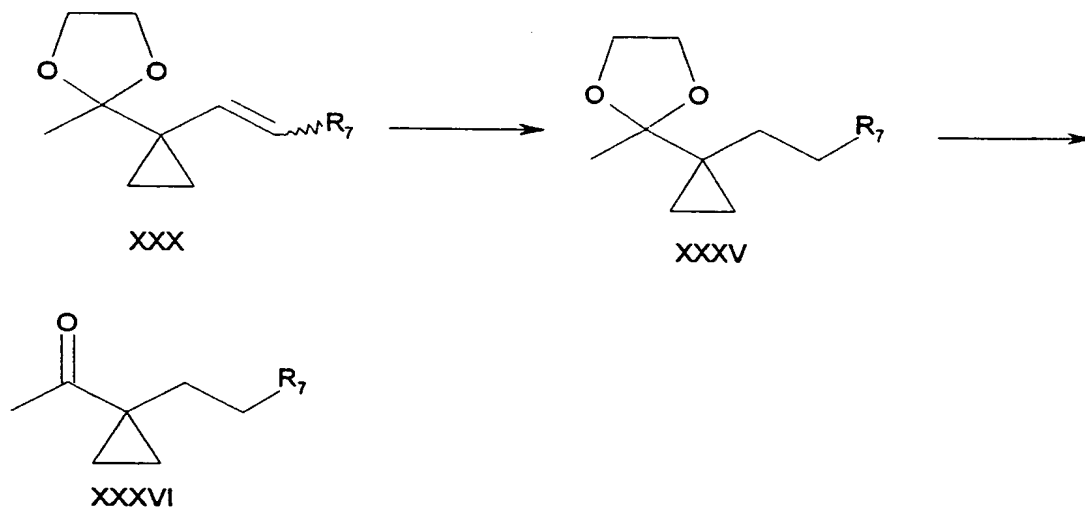
Die Carbonylgruppen in **XXXIII** können nun zu den diastereomeren Alkoholen **XXXIV** reduziert (Reduktionsmittel: z.B. Natriumborhydrid/Certrichlorid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid) und chromatographisch getrennt werden.



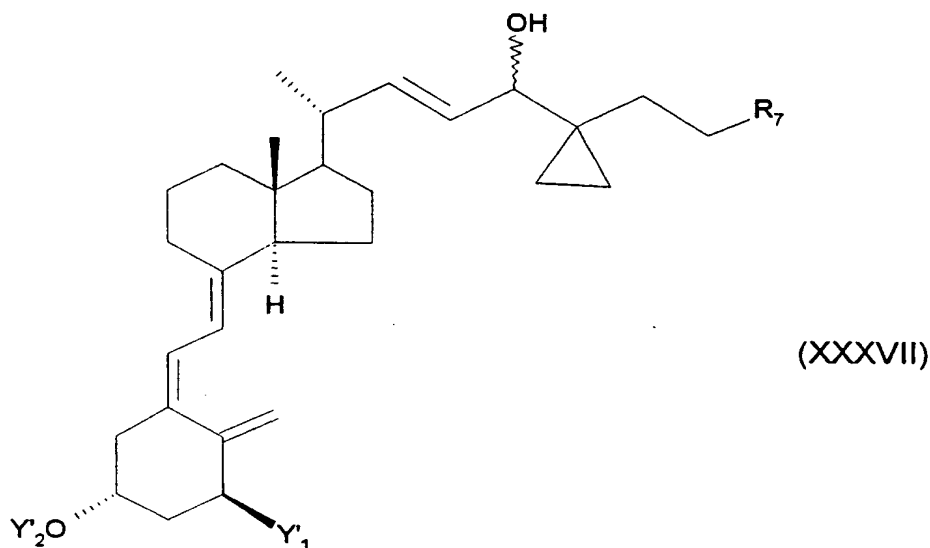
5

Die Verbindung der allgemeinen Formel **XXXIV** kann als Spezialfall der allgemeinen Formel **II** betrachtet werden und wird wie beschrieben in die Verbindung der allgemeinen Formel **I** überführt.

10 Daneben kann die Doppelbindung der Verbindung der allgemeinen Formel **XXX** hydriert werden, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel **XXXV** anfällt. Als Katalysatoren sind hier lösliche Rhodium-Katalysatoren (Wilkinson-Katalysator) oder Platin(VI)oxid vorzuziehen.

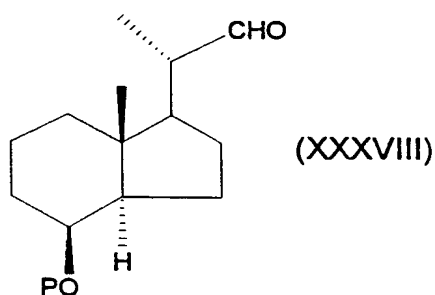


Die Spaltung des Ketals zum Keton **XXXVI** und die Anknüpfung an das Vitamin D-Gerüst erfolgen wie vorstehend beschrieben, so daß letztlich eine Verbindung der allgemeinen Formel **XXXVII**, welche als Spezialfall der allgemeinen Formel II zu betrachten ist, entsteht.



Die Überführung in eine Verbindung der allgemeinen Formel I erfolgt wie beschrieben.

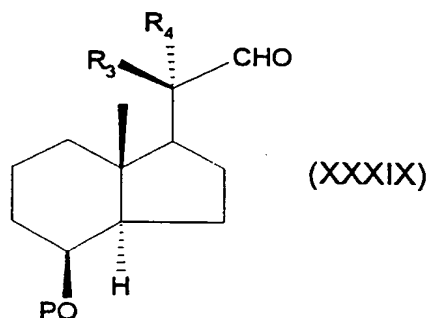
Zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel II für die R₁ und R₂ Wasserstoffatome sind, muß ein konvergenter Syntheseweg beschritten werden, bei dem CD- und A-Ring-Fragmente separat aufgebaut werden. Zur Synthese der CD-Fragmente wird der literaturbekannte Aldehyd **XXXVIII** [H.H. Inhoffen et al. *Chem. Ber.* **92**, 781-791 (1958); H.H. Inhoffen et al. *Chem. Ber.* **92**, 1772-1788 (1959); W.G. Dauben et al. *Tetrahedron Lett.* **30**, 677-680 (1989)] verwendet,



15 worin P eine acyl-, alkyl- oder arylsubstituierte Silyl- oder eine Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Methoxymethyl-, Ethoxyethyl-, eine Acylgruppe (z.B. Acetyl-,

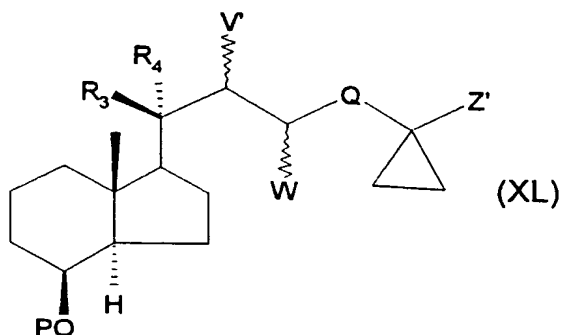
Benzoylgruppe) oder eine andere Hydroxyschutzgruppe bedeutet (siehe T.W. Greene, P.G.M. Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley and Sons, Inc. 1991).

5 Nach den bekannten Verfahren können hier die schon beschriebenen
Modifikationen an C-20 eingeführt werden (WO 94/07853), wobei eine
Verbindung der allgemeinen Formel XXXIX anfällt.



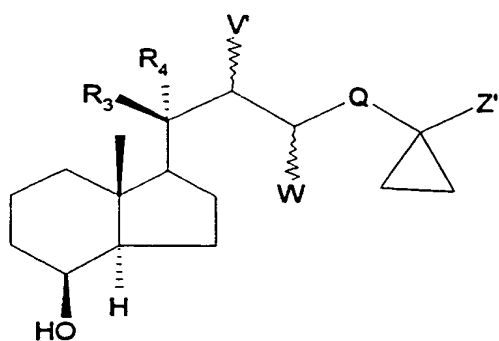
Die Einführung der Seitenketten erfolgt hier in Analogie zum Fall des Vitamin D-Aldehydes **XII**, wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel **XL** erhält.

10

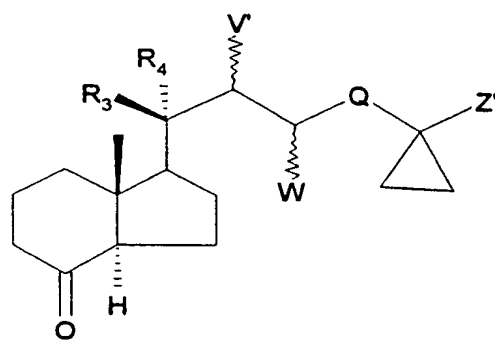


V' bedeutet eine geschützte Hydroxylgruppe oder zusammen mit W eine E-Doppelbindung. Die übrigen Variablen wurden vorher bereits definiert.

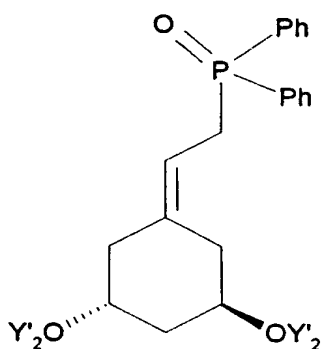
15 Bei der Wahl geeigneter Schutzgruppen (z.B. P=Triethylsilyl, V'=Tetrahydropyranoxy) wird P selektiv gespalten (z.B. mit Tetrabutylammoniumfluorid), wobei die Verbindung der allgemeinen Formel **XLI** anfällt.



XLI



XLII



XLIII

Oxidation nach bekannter Methode (z.B. Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Swern-Bedingungen) ergeben eine Verbindung der
 5 allgemeinen Formel XLII, die durch Reaktion mit dem durch eine Base (z.B. Lithiumdiisopropylamid, *n*-Butyllithium) erzeugten Anion des literaturbekannten Phosphinoxides der allgemeinen Formel XLIII [H.F. DeLuca et al. *Tetrahedron Lett.* **32**, 7663-7666 (1991)], worin Y'₂ die schon beschriebene Bedeutung hat, in
 10 entsprechende Verbindungen der allgemeinen Formel II für die gilt: Y'₁=OY'₂ überführt wird. Die weitere Umsetzung in die Verbindung der allgemeinen Formel I erfolgt wie schon beschrieben.

Die nachstehenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

Synthese der Ausgangsverbindungen in der 24-Methylen-Reihe

1. (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-20-carbaldehyd **2**

5

Man löst 7,5 g (5E,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-20-carbaldehyd **1** [M.J. Calverley *Tetrahedron* **43**, 4609-4619 (1987)] in 200 ml Toluol, fügt 2 g Anthracen und 0,5 ml Triethylamin hinzu und bestrahlt unter Stickstoffdurchleitung in einer Pyrex-Apparatur mit einer
10 Quecksilber-hochdrucklampe für 30 min. Anschließend filtriert man, engt ein und chromatographiert den Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan, wobei man 7,1 g der Titelverbindung **2** als farblosen Schaum erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,55 (s, 3H); 0,88 (s, 18H);
15 1,11 (d, 3H); 2,37 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (brs, 1H); 5,17 (brs, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 9,58 (d, 1H)

2. 1-Acetylcyclopropan-carbonsäuremethylester **4**

20 Man löst 56 g Acetessigsäuremethylester **3** in 500 ml Aceton und fügt unter Eiskühlung 276,2 g Kaliumcarbonat sowie 86 ml Dibromethan hinzu. Man erhitzt unter Stickstoff auf 50°C und rührt 72 h bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit Essigester verdünnt, mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.
25 Der Rückstand wird im Vakuum destilliert, wobei 66 g der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 1,48 ppm (s, 4H); 2,47 (s, 3H); 3,74 (s, 3H)

30 3. 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan-carbonsäuremethylester **5**

Man löst 18,7 g **4** in 500 ml Benzol, gibt 30 ml Ethylenglykol und 1 g p-Toluolsulfonsäure hinzu und erhitzt unter Stickstoff am Wasserabscheider für 12 h. Nach dem Abkühlen wird Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, mit
35 Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 23g der Titelverbindung **5** als farbloses Öl anfallen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,02 ppm (m, 2H); 1,16 (m, 2H); 1,61 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,92 (m, 4H)

4. 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanmethanol **6**

5

Man löst 11,2 g **5** in 150 ml Toluol und kühlt unter Stickstoff auf 0°C ab. Nun tropft man langsam 125 ml DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol) hinzu und rührt 2 h nach. Anschließend werden 1,25 ml Isopropanol und 25 ml Wasser zugetropft und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 9,1 g der Titelverbindung **6** als farbloses Öl anfallen.

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,47 ppm (m, 2H); 0,72 (m, 2H); 1,41 (s, 3H); 2,92 (t, OH); 3,53 (d, 2H); 3,97 (m, 4H)

15

5. 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbaldehyd **7**

Man löst 10 g **6** in 500 ml Dichlormethan und gibt bei Raumtemperatur unter Stickstoff 3,7 g Natriumacetat und 19,3 g Pyridiniumchlorochromat zu. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird über Silicagel filtriert, eingeeengt, mit Diethylether verdünnt, erneut filtriert und das Solvens entfernt, wobei man 7,8 g der Titelverbindung **7** als farbloses Öl erhält.

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,16 ppm (m, 4H); 1,57 (s, 3H); 3,97 (m, 3H); 9,49 (s, 1H)

25

6. 2-(1-Ethenylcyclopropyl)-2-methyl-1,3-dioxolan **8**

Es werden 44,6 g Methyltriphenylphosphoniumbromid in 700 ml Diethylether vorgelegt und bei 0°C unter Stickstoff werden 50 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) zugetropft. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur nach und gibt dann 9,5 g **7** in 10 ml Diethylether hinzu. Nach 1 h quencht man die Reaktionslösung mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Solvens. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 5,4 g der Titelverbindung **8** als farbloses Öl erhält.

30

35

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,59 ppm (m, 2H); 0,86 (m, 2H); 1,41 (s, 3H); 3,95 (m, 4H); 4,98 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 6,21 (dd, 1H)

7. 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol **9**

5 Man löst 5,4 g **8** in 200 ml Tetrahydrofuran (THF) und tropft bei 0°C unter Stickstoff 14 ml Boran-THF-Lösung (1.0 M in THF) zu. Man läßt das Reaktionsgemisch dann auf Raumtemperatur kommen und rührt 2 h nach. Nach erneuter Kühlung auf 0°C werden nacheinander 17 ml Wasser, 17 ml wässrige Natriumhydroxid-Lösung (25%) und 2 ml Wasserstoffperoxid (30%) zugegeben
10 und 1 h nachgerührt. Anschließend gibt man Natriumthiosulfat-Lösung zu, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 3,9 g der Titelverbindung **9** als farbloses Öl erhält.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,29 ppm (m, 2H); 0,73 (m, 2H); 1,43 (s, 3H); 1,63 (t, 2H); 3,52 (t, OH); 3,79 (q, 2H); 3,93 (m, 4H)

8. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester **10**

20

Es werden 470 mg **9** in 10 ml Pyridin gelöst und bei 0°C wird unter Stickstoff p-Toluolsulfonylchlorid zugegeben. Man rührt 1 h bei 0°C und gibt dann Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzu. Es wird mit Essigester extrahiert, mit verdünnter Salzsäure und anschließend mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung
25 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie des Rückstandes an Silicagel mit Essigester/Hexan verbleiben 670 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,27 ppm (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 1,29 (s, 3H); 1,78 (t, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,80 (m, 4H); 4,23 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,81 (d, 2H)

9. 2-Methyl-2-[1-[2-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **11**

590 mg **10** werden in 2 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und unter Stickstoff zu
35 einer Mischung aus 300 mg Kalium-*t*-Butylat und 0,27 ml Thiophenol in 5 ml DMF gegeben. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und quencht dann mit Natriumchlorid-Lösung. Es wird mit Essigester extrahiert, mit

Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 630 mg der Titelverbindung **11** als gelbliches Öl anfallen.

5

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,29 ppm (m, 2H); 0,68 (m, 2H); 1,38 (s, 3H); 1,75 (t, 2H); 3,10 (m, 2H); 3,92 (m, 4H); 7,28 (d, 5H)

10. 2-Methyl-2-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **12**

10

Man löst 480 mg **11** in 18 ml Methanol und gibt unter Stickstoff 180 mg Kaliumcarbonat, 221 mg Acetonitril und 612 mg Wasserstoffperoxid zu und rührt 6 h bei Raumtemperatur. Nun wird Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben, mit Essigester extrahiert, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand über Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 380 mg der Titelverbindung **12** als farbloses Öl erhält.

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,25 ppm (m, 2H); 0,68 (m, 2H); 1,23 (s, 3H); 1,78 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,57 (t, 2H); 7,66 (t, 1H); 7,90 (d, 2H)

20

11. 3-Oxohexansäuremethylester **13**

Man legt 44,4 g Natriumhydrid-Suspension (60% in Paraffinöl) in 1500 ml THF vor und gibt unter Stickstoff bei 0°C 107,5 ml Acetessigsäuremethylester **3** hinzu. Nach 10 min tropft man dann 440 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) zu und rührt weitere 30 min bei 0°C. Nun werden 88,9 ml Iodethan zugegeben und es wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird wieder auf 0°C gekühlt und mit 4 N Salzsäure neutralisiert. Die organische Phase wird mit Essigester verdünnt, mit Thiosulfat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird dann an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 95,13 g der Titelverbindung **13** als farbloses Öl erhalten werden.

25

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,93 ppm (t, 3H); 1,64 (quint, 2H); 2,52 (t, 2H); 3,46 (s, 2H); 3,75 (s, 3H)

35

12. 1-Oxobutylcyclopropanecarbonsäuremethylester 14

Man setzt 95 g **13** analog 2. um und erhält 110 g der Titelverbindung **14** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,91 ppm (t, 3H); 1,43 (s, 4H); 1,61 (quint, 2H); 2,81 (t, 2H); 3,75 (s, 3H)

13. 1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanecarbonsäuremethylester 15

Man setzt 113 g **14** analog 3. um und erhält 78 g der Titelverbindung **15** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,91 ppm (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,04 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,93-3,98 (m, 4H)

14. 1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanmethanol 16

Man setzt 52 g **15** analog 4. um und erhält 41,50 g der Titelverbindung **16** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,40 ppm (m, 2H); 0,68 (m, 2H); 0,93 (t, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,98 (t, OH); 3,50 (d, 2H); 3,98 (m, 4H)

15. 1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanecarbaldehyd 17

Man setzt 25,65 g **16** analog 5. um und erhält 19,62 g der Titelverbindung **17** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,92 ppm (t, 3H); 1,10 (s, 4H); 1,42 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 3,98 (m, 4H); 9,58 (s, 1H)

16. 2-(1-Ethenylcyclopropyl)-2-propyl-1,3-dioxolan 18

Man setzt 4,2 g **17** analog 6. um und erhält 4,15 g der Titelverbindung **18** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,54 ppm (m, 2H); 0,80 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 3,96 (m, 4H); 4,94 (d, 1H); 4,95 (d, 1H); 6,23 (dd, 1H)

17. 1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol **19**

Man setzt 4,15 g **18** analog 7. um und erhält 2,71 g der Titelverbindung **19** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,69 (m, 2H); 0,94 (t, 3H); 3,65 (t, OH); 3,70 (m, 2H); 3,94 (m, 4H)

18. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester **20**

Man setzt 1,85 g **19** analog 8. um und erhält 1,41 g der Titelverbindung **20** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,70 (t, 2H); 2,45 (s, 3H); 3,80 (m, 4H); 4,26 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

19. 2-[1-[2-(Phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-2-propyl-1,3-dioxolan **21**

Man setzt 1,41 g **20** analog 9. um und erhält 980 mg der Titelverbindung **21** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,65 (m, 2H); 0,92 (t, 3H); 1,75 (t, 2H); 3,12 (t, 2H); 3,94 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

20. 2-[1-[2-(Phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-2-propyl-1,3-dioxolan **22**

Man setzt 910 mg **21** analog 10. um und erhält 722 mg der Titelverbindung **22** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,18 ppm (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,81 (m, 4H); 7,57 (t, 2H); 7,65 (t, 1H); 7,90 (d, 2H)

5 21. 3-Oxoheptansäuremethylester **23**

Man setzt 118 ml Acetessigsäuremethylester **3** mit *n*-Iodpropan analog **11.** um und erhält 135 g der Titelverbindung **23** als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,91 ppm (t, 3H); 1,32 (hex, 2H); 1,59 (quint, 2H); 2,53 (t, 2H); 3,47 (s, 2H); 3,75 (s, 3H)

22. 1-Oxopentylcyclopropan-carbonsäuremethylester **24**

15 Man setzt 135 g **23** analog **2.** um und erhält 123 g der Titelverbindung **24** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,90 ppm (t, 3H); 1,30 (hex, 2H); 1,42 (s, 4H); 1,58 (quint, 2H); 2,83 (t, 2H); 3,72 (s, 3H)

20

23. 1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan-carbonsäuremethylester **25**

Man setzt 59 g **24** analog **3.** um und erhält 45 g der Titelverbindung **25** als farbloses Öl.

25

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,12 (m, 2H); 1,30 (m, 4H); 2,05 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,96 (m, 4H)

24. 1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan-methanol **26**

30

Man setzt 25 g **25** analog **4.** um und erhält 16,8 g der Titelverbindung **26** als farbloses Öl.

35 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,40 ppm (m, 2H); 0,69 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,32 (m, 4H); 1,84 (m, 2H); 3,02 (brs, OH); 3,50 (brs, 2H); 3,97 (m, 4H)

25. 1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan-carbaldehyd **27**

Man setzt 16,3 g **26** analog 5. um und erhält 16,0 g der Titelverbindung **27** als farbloses Öl.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,90 ppm (t, 3H); 1,10 (s, 4H); 1,33 (m, 4H); 1,90 (m, 2H); 3,98 (m, 4H); 9,58 (s, 1H)

26. 2-Butyl-2-(1-ethenylcyclopropyl)-1,3-dioxolan **28**

10 Man setzt 5,0 g **27** analog 6. um und erhält 3,89 g der Titelverbindung **28** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,54 ppm (m, 2H); 0,80 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,30 (m, 4H); 1,79 (m, 2H); 3,94 (m, 4H); 4,94 (d, 1H); 4,95 (d, 1H); 6,22 (dd, 1H)

15

27. 1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol **29**

Man setzt 1,51 g **28** analog 7. um und erhält 1,10 g der Titelverbindung **29** als farbloses Öl.

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,22 ppm (m, 2H); 0,69 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,31 (m, 4H); 1,60 (t, 2H); 1,83 (m, 2H); 3,63 (brs, OH); 3,70 (m, 2H); 3,94 (m, 4H)

28. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester **30**

25

Man setzt 1,10 g **29** analog 8. um und erhält 1,05 g der Titelverbindung **30** als farbloses Öl.

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,20 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,70 (t, 2H); 2,47 (s, 3H); 3,80 (m, 4H); 4,24 (t, 2H); 7,33 (d, 2H); 7,79 (d, 2H)

29. 2-Butyl-2-[1-[2-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **31**

35 Man setzt 1,05 g **30** analog 9. um und erhält 675 mg der Titelverbindung **31** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,64 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,30 (m, 4H); 1,72 (m, 4H); 3,11 (m, 2H); 3,91 (m, 4H); 7,28 (m, 5H)

30. 2-Butyl-2-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **32**

5

Man setzt 1,15 g **31** analog 10. um und erhält 913 mg der Titelverbindung **32** als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,64 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,28 (m, 6H); 1,72 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,68 (t, 1H); 7,92 (d, 2H)

31. 3-Oxooctansäuremethylester **33**

15 Man setzt 23 g Acetessigsäuremethylester **3** mit *n*-Iodbutan analog 11. um und erhält 29,4 g der Titelverbindung **33** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,90 ppm (t, 3H); 1,29 (m, 4H); 1,60 (m, 2H); 2,52 (t, 2H); 3,46 (s, 2H); 3,73 (s, 3H)

20

32. 1-Oxohexylcyclopropan-carbonsäuremethylester **34**

Man setzt 18,3 g **33** analog 2. um und erhält 15,2 g der Titelverbindung **34** als farbloses Öl.

25

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,30 (m, 4H); 1,45 (s, 4H); 1,60 (m, 2H); 2,81 (t, 2H); 3,75 (s, 3H)

33. 1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan-carbonsäuremethylester **35**

30 Man setzt 15,1 g **34** analog 3. um und erhält 13,2 g der Titelverbindung **35** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,14 (m, 2H); 1,30 (m, 6H); 2,05 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,92 (m, 4H)

35

34. 1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan-methanol **36**

Man setzt 10,0 g **35** analog 4. um und erhält 7,3 g der Titelverbindung **36** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,40 ppm (m, 2H); 0,69 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,33 (m, 6H); 1,85 (m, 2H); 3,01 (t, OH); 3,50 (d, 2H); 3,97 (m, 4H)

35. 1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbaldehyd **37**

Man setzt 7,3 g **36** analog 5. um und erhält 5,9 g der Titelverbindung **37** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,10 (s, 4H); 1,24-1,47 (m, 6H); 1,90 (m, 2H); 3,98 (m, 4H); 9,58 (s, 1H)

36. 2-(1-Ethenylcyclopropyl)-2-pentyl-1,3-dioxolan **38**

Man setzt 5,3 g **37** analog 6. um und erhält 1,98 g der Titelverbindung **38** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,53 ppm (m, 2H); 0,80 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,20-1,45 (m, 6H); 1,77 (m, 2H); 3,96 (m, 4H); 4,96 (d, 1H); 4,97 (d, 1H); 6,23 (dd, 1H)

37. 1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol **39**

Man setzt 1,70 g **38** analog 7. um und erhält 1,20 g der Titelverbindung **39** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,70 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,22-1,43 (m, 6H); 1,62 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 3,57 (brs, OH); 3,70 (m, 2H); 3,94 (m, 4H)

38. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester **40**

Man setzt 456 mg **39** analog 8. um und erhält 620 mg der Titelverbindung **40** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,29 (m, 6H); 1,63 (m, 2H); 1,72 (t, 2H); 2,47 (s, 3H); 3,80 (m, 4H); 4,25 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

39. 2-Pentyl-2-[1-[2-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **41**

Man setzt 610 mg **40** analog 9. um und erhält 499 mg der Titelverbindung **41** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,21 ppm (m, 2H); 0,63 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,19-1,42 (m, 6H); 1,72 (m, 4H); 3,10 (m, 2H); 3,90 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

40. 2-Pentyl-2-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **42**

Man setzt 318 mg **41** analog 10. um und erhält 287 mg der Titelverbindung **42** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,17 ppm (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,23 (m, 6H); 1,58 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,83 (m, 4H); 7,59 (t, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,92 (d, 2H)

41. 3-Oxononansäuremethylester **43**

Man setzt 53,5 ml Acetessigsäuremethylester **3** mit *n*-Iodpentan analog 11. um und erhält 87,9 g der Titelverbindung **43** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,88 ppm (t, 3H); 1,29 (m, 6H); 1,60 (m, 2H); 2,53 (t, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,74 (s, 3H)

42. 1-Oxoheptylcyclopropan-carbonsäuremethylester **44**

Man setzt 87,9 g **43** analog 2. um und erhält 99,6 g der Titelverbindung **44** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,88 ppm (t, 3H); 1,29 (m, 6H); 1,45 (s, 4H); 1,58 (m, 2H); 2,82 (t, 2H); 3,72 (s, 3H)

43. 1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanecarbonsäuremethylester **45**

5

Man setzt 102,4 g **44** analog 3. um und erhält 85,86 g der Titelverbindung **45** als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,15 (m, 2H); 1,30 (m, 8H); 2,05 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,94 (m, 4H)

44. 1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanmethanol **46**

15 Man setzt 63,45 g **45** analog 4. um und erhält 51,92 g der Titelverbindung **46** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,40 ppm (m, 2H); 0,70 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,32 (m, 8H); 1,87 (m, 2H); 3,01 (brs, OH); 3,51 (d, 2H); 3,97 (m, 4H)

20 45. 1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanecarbaldehyd **47**

Man setzt 10 g **46** analog 5. um und erhält 7,9 g der Titelverbindung **47** als farbloses Öl.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,10 (s, 4H); 1,29 (m, 8H); 1,90 (m, 2H); 3,97 (m, 4H); 9,60 (s, 1H)

46. 2-(1-Ethenylcyclopropyl)-2-hexyl-1,3-dioxolan **48**

30 Man setzt 5,65 g **47** analog 6. um und erhält 4,9 g der Titelverbindung **48** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,57 ppm (m, 2H); 0,80 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,32 (m, 8H); 1,78 (m, 2H); 3,95 (m, 4H); 4,98 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 6,23 (dd, 1H)

35

47. 1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol **49**

Man setzt 3,6 g **48** analog 7. um und erhält 2,9 g der Titelverbindung **49** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,69 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,30 (m, 8H); 1,60 (t, 2H); 1,85 (m, 2H); 3,57 (brs, OH); 3,69 (m, 2H); 3,95 (m, 4H)

48. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester 50

Man setzt 2,1 g **49** analog 8. um und erhält 2,3 g der Titelverbindung **50** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,29 (m, 8H); 1,68 (m, 2H); 1,73 (t, 2H); 2,48 (s, 3H); 3,84 (m, 4H); 4,29 (t, 2H); 7,38 (d, 2H); 7,82 (d, 2H)

49. 2-Hexyl-2-[1-[2-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 51

Man setzt 2,3 g **50** analog 9. um und erhält 1,98 g der Titelverbindung **51** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,19-1,42 (m, 8H); 1,73 (m, 4H); 3,10 (m, 2H); 3,91 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

50. 2-Hexyl-2-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan 52

Man setzt 1,98 g **51** analog 10. um und erhält 1,50 g der Titelverbindung **52** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,18 ppm (m, 2H); 0,63 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,28 (m, 8H); 1,58 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,92 (d, 2H)

51. 3-Oxodecansäuremethylester 53

Man setzt 30 ml Acetessigsäuremethylester **3** mit *n*-Iodhexan analog 11. um und erhält 57,8 g der Titelverbindung **53** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,88 ppm (t, 3H); 1,29 (m, 6H); 1,60 (m, 2H); 2,53 (t, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,74 (s, 3H)

5

52. 1-Oxoocetyl cyclopropan carboxylic acid methyl ester **54**

Man setzt 57,8 g **53** analog 2. um und erhält 62,6 g der Titelverbindung **54** als farbloses Öl.

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,88 ppm (t, 3H); 1,30 (m, 10H); 1,40 (s, 4H); 2,82 (t, 2H); 3,68 (s, 3H)

15

53. 1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl) cyclopropan carboxylic acid methyl ester **55**

Man setzt 16,2 g **54** analog 3. um und erhält 13,9 g der Titelverbindung **55** als farbloses Öl.

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,12 (m, 2H); 1,30 (m, 10H); 2,05 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,93 (m, 4H)

54. 1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl) cyclopropan methanol **56**

25

Man setzt 9,6 g **55** analog 4. um und erhält 7,9 g der Titelverbindung **56** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,40 ppm (m, 2H); 0,70 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,30 (m, 10H); 1,87 (m, 2H); 3,00 (d, OH); 3,51 (d, 2H); 3,98 (m, 4H)

30

55. 1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl) cyclopropan carbaldehyde **57**

Man setzt 11,4 g **56** analog 5. um und erhält 7,6 g der Titelverbindung **57** als farbloses Öl.

35

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,89 ppm (t, 3H); 1,10 (s, 4H); 1,30 (m, 10H); 1,90 (m, 2H); 3,98 (m, 4H); 9,58 (s, 1H)

56. 2-(1-Ethenylcyclopropyl)-2-heptyl-1,3-dioxolan **58**

Man setzt 3,2 g **57** analog 6. um und erhält 2,4 g der Titelverbindung **58** als
5 farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,54 ppm (m, 2H); 0,80 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,30
(m, 10H); 1,78 (m, 2H); 3,95 (m, 4H); 4,95 (d, 1H); 4,96 (d, 1H); 6,23 (dd, 1H)

10

57. 1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanethanol **59**

Man setzt 2,4 g **58** analog 7. um und erhält 1,8 g der Titelverbindung **59** als
15 farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,70 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,30
(m, 10H); 1,61 (t, 2H); 1,84 (m, 2H); 3,57 (brs, OH); 3,70 (m, 2H); 3,95 (m, 4H)

20 58. 4-Methylbenzolsulfonsäure 2-[1-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]ethylester **60**

Man setzt 1,6 g **59** analog 8. um und erhält 1,34 g der Titelverbindung **60** als
25 farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,30
(m, 10H); 1,68 (m, 2H); 1,75 (t, 2H); 2,47 (s, 3H); 3,86 (m, 4H); 4,30 (t, 3H); 7,37
(d, 2H); 7,79 (d, 2H)

30 59. 2-Heptyl-2-[1-[2-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **61**

Man setzt 920 mg **60** analog 9. um und erhält 743 mg der Titelverbindung **61** als
35 farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,30
(m, 10H); 1,72 (m, 4H); 3,08 (m, 2H); 3,91 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

60. 2-Heptyl-2-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **62**

Man setzt 450 mg **61** analog 10. um und erhält 356 mg der Titelverbindung **62** als farbloses Öl.

5

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,18 ppm (m, 2H); 0,63 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,27 (m, 10H); 1,58 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,60 (t, 2H); 7,68 (t, 1H); 7,92 (d, 2H)

10

15 **Beispiel 1**

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **66**

20 **61.** Aus 0,18 ml Diisopropylamin und 0,57 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) wird in 20 ml THF bei -78°C unter Stickstoff Lithiumdiisopropylamid bereitet. Dazu tropft man 380 mg des Sulfons **12** in 1 ml THF und rührt 30 min bei -78°C nach. Anschließend werden 200 mg des Aldehydes **2** in 0,5 ml THF zugegeben und es wird weitere 30 min nachgerührt. Man quencht mit
25 Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Diethylether, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 189 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **63** als
30 farbloser Schaum anfallen.

62. Man legt 150 mg **63** in 5 ml Methanol unter Stickstoff vor und gibt 10 ml gesättigter, methanolischer Dinatriumhydrogenphosphat-Lösung zu und rührt 15 min bei Raumtemperatur. Anschließend werden 650 mg Natriumamalgam (5%)
35 zugegeben und es wird 1 h nachgerührt. Man dekantiert vom entstandenen Quecksilber ab und extrahiert das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan. Nach Waschen der organischen Phase mit Natriumchlorid-Lösung wird über

Natriumsulfat getrocknet, das Solvens entfernt und der Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei nacheinander 65 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **64** und 70 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **65** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **64**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,25 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,98 (d, 3H); 1,32 (s, 3H); 3,80 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,20 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)
65: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,85 (d, 3H); 0,85 (s, 18H); 1,32 (s, 3H); 3,55 (m, 1H); 3,82 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

63. Man löst 35 mg **64** in 10 ml Dichlormethan/Methanol (1:9) und rührt unter Stickstoff bei Raumtemperatur mit 350 mg Dowex-Ionentauscher (aktiviert) für 48 h. Anschließend filtriert man, wäscht das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, engt ein und chromatographiert den Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan, wobei 13 mg der Titelverbindung **66** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,78 (m, 2H); 1,01 (d, 3H); 1,20 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,98 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 5,32 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 2

64. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **67**

Man setzt 11 mg **65** in Analogie zu 63. um und erhält 4,4 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 0,90 (m, 4H); 2,08 (s, 3H); 3,57 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 3

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **71**

65. Man setzt 573 mg des Aldehydes **2** mit 700 mg des Sulfons **22** in Analogie zu
61. um und erhält 687 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-
10 dimethylethyl)silyl]oxy]-23-phenylsulfonyl-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-
cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **68** als farblosen Schaum.

66. 500 mg **68** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 189 mg
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-
1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **69** und
15 156 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-
propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **70**
als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **69**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,48 (m, 2H);
20 0,51 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 3,89 (m, 4H); 4,17 (m, 1H);
4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,20 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)
70: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,60 (m, 2H); 0,83 (t, 3H);
0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 18H); 3,61 (m, 1H); 3,88 (m, 4H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H);
4,85 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)
25

67. Man behandelt 180 mg **69** analog 63. und erhält 85 mg der Titelverbindung **71**
als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,00
30 (d, 3H); 1,15 (m, 2H); 1,51 (hex, 2H); 2,37 (t, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95
(s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,30 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 4

35 68. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **72**

Man setzt 140 mg **70** in Analogie zu 63. um und erhält 39 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 0,90 (m, 4H); 2,38 (t, 2H); 3,56 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 5

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **76**

69. Man setzt 573 mg des Aldehydes **2** mit 300 mg des Sulfons **32** in Analogie zu 61. um und erhält 420 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-23-phenylsulfonyl-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **73** als farblosen Schaum.

70. 250 mg **73** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 98 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **74** und 82 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **75** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **74**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,21 (m, 2H); 0,47 (m, 2H); 0,51 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,88 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 3,86 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,18 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)
75: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,21 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,57 (m, 1H); 3,86 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

71. Man behandelt 65 mg **74** analog 63. und erhält 28 mg der Titelverbindung **76** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 1,10 (m, 2H); 2,38 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,29 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

Beispiel 6

72. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **77**

Man setzt 82 mg **75** in Analogie zu 63. um und erhält 34 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 0,90 (m, 4H); 2,36 (t, 2H); 3,55 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

Beispiel 7

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **81**

73. Man setzt 171 mg des Aldehydes **2** mit 210 mg des Sulfons **42** in Analogie zu
61. um und erhält 194 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **78** als farblosen Schaum.

74. 175 mg **78** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 65 mg
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **79** und 40 mg
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **80** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **79**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,22 (m, 2H); 0,45 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,85 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,18 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)
80: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,22 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,88 (t, 3H);
5 0,89 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,56 (m, 1H); 3,86 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

75. Man behandelt 64 mg **79** analog 63. und erhält 26 mg der Titelverbindung **81** als farblosen Schaum.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 1,10 (m, 2H); 2,37 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 5,31 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

15 Beispiel 8

76. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **82**

20 Man setzt 35 mg **80** in Analogie zu 63. um und erhält 174 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (t, 3H); 0,91 (m, 4H); 2,37 (t, 2H); 3,56 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

25 Beispiel 9

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **86**

30 77. Man setzt 573 mg des Aldehydes **2** mit 1,07 g des Sulfons **52** in Analogie zu 61. um und erhält 432 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **83** als farblosen Schaum.

35 78. 432 mg **83** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 93 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-

dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **84** und 48 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,22*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **85** als farblose Schäume anfallen.

5

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **84**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,20 (m, 2H); 0,46 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,88 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,20 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)
85: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,20 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,87 (t, 3H);
10 0,88 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,55 (m, 1H); 3,84 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

79. Man behandelt 93 mg **84** analog 63. und erhält 31 mg der Titelverbindung **86** als farblosen Schaum.

15

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,69 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 1,08 (m, 2H); 2,36 (t, 2H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 5,27 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

20

Beispiel 10

25 **80.** (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,22*S*)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **87**

Man setzt 48 mg **85** in Analogie zu 63. um und erhält 16 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

30

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 0,88 (t, 3H); 0,90 (m, 4H); 2,35 (t, 2H); 3,55 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

35 Beispiel 11

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **91**

81. Man setzt 460 mg des Aldehydes **2** mit 600 mg des Sulfons **62** in Analogie zu
5 61. um und erhält 532 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **88** als farblosen Schaum.

82. 500 mg **88** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 145 mg
10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **89** und 158 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **90** als farblose Schäume anfallen.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **89**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,21 (m, 2H); 0,45 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,20 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)
90: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,21 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,54 (m, 2H); 0,88 (t, 3H);
20 0,88 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,54 (m, 1H); 3,84 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

83. Man behandelt 121 mg **89** analog 63. und erhält 52 mg der Titelverbindung **91** als farblosen Schaum.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,52 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 1,10 (m, 2H); 2,36 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,30 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 12

30

84. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **92**

Man setzt 130 mg **90** in Analogie zu 63. um und erhält 41 mg der Titelverbindung
35 **92** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,55 ppm (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,90 (m, 4H); 2,36 (t, 2H); 3,55 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

5 **Synthese der Ausgangsverbindungen in der 24-Methylen-24-homo-Reihe**

85. (*E*)-3-[1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester **93**

Man legt 3,2 g Natriumhydrid-Suspension (60% in Paraffinöl) in 750 ml THF vor,
10 kühlt unter Stickstoff auf 0°C und gibt 10,9 g
Dimethylphosphonoessigsäuremethylester hinzu. Anschließend werden 7,5 g des
Aldehydes **7** in 15 ml THF zugetropft und es wird bei Raumtemperatur für 2 h
gerührt. Nun quencht man vorsichtig mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit
Essigester, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und
15 entfernt das Solvens. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan
chromatographiert, wobei 9,5 g der Titelverbindung **93** als farbloses Öl anfallen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,73 ppm (m, 2H); 1,09 (m, 2H); 1,45 (s, 3H); 3,72
(s, 3H); 3,95 (m, 4H); 5,79 (d, 1H); 7,18 (d, 1H)

20

86. 3-[1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol **94**

Man legt 100 ml flüssigen Ammoniak vor und gibt portionsweise 2 g Lithium hinzu.
Anschließend tropft man 3,1 g **93** in 20 ml THF zu und rührt über Nacht bei
25 Raumtemperatur nach, wobei der Ammoniak abdampft. Der Rückstand wird in
Essigester aufgenommen, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über
Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und an Silicagel mit Essigester/Hexan
chromatographiert, wobei man 1,5 g der Titelverbindung **94** als farbloses Öl
erhält.

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,29 ppm (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 1,40 (s, 3H); 1,51-
1,70 (m, 4H); 3,62 (t, 2H); 3,90 (m, 4H)

87. 4-Methylbenzolsulfonsäure 3-[1-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-
35 yl)cyclopropyl]propylester **95**

Man setzt 350 mg **94** analog 8. um, wobei 405 mg der Titelverbindung **95** als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 1,32 (s, 3H); 1,44 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,02 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,79 (d, 2H)

88. 2-Methyl-2-[1-[3-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **96**

Man setzt 400 mg **95** analog 9. um, wobei 380 mg der Titelverbindung **96** als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,27 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 1,38 (s, 3H); 1,61 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,92 (t, 2H); 3,89 (m, 4H); 7,28 (m, 5H)

89. 2-Methyl-2-[1-[3-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **97**

Man setzt 375 mg **96** analog 10. um, wobei 268 mg der Titelverbindung **97** als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 1,31 (s, 3H); 1,52 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 3,12 (t, 2H); 3,83 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,66 (t, 1H); 7,91 (d, 2H)

90. (E)-3-[1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester **98**

Man setzt 6,0 g des Aldehydes **17** analog 85. um und erhält 6,7 g der Titelverbindung **98** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 0,90 (m, 2H); 1,03 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,95 (m, 4H); 5,70 (d, 1H); 7,25 (d, 1H)

91. 3-[1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol **99**

Man setzt 6,7 g **98** analog 86. um, wobei man 5,3 g der Titelverbindung **99** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,92 (t, 3H); 3,62 (t, 2H); 3,90 (m, 4H)

92. 4-Methylbenzolsulfonsäure 3-[1-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propylester **100**

5 Man setzt 1,3 g **99** analog 8. um, wobei 1,52 g der Titelverbindung **100** als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,12 ppm (m, 2H); 0,57 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,47 (s, 3H); 3,83 (m, 4H); 4,02 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,79 (d, 2H)

10

93. 2-[1-[3-(Phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-2-propyl-1,3-dioxolan **101**

Man setzt 1,5 g **100** analog 9. um, wobei 1,11 g der Titelverbindung **96** als farbloses Öl anfallen.

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 0,91 (t, 3H); 2,91 (t, 2H); 3,88 (m, 4H); 7,28 (m, 5H)

94. 2-[1-[3-(Phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-2-propyl-1,3-dioxolan **102**

20

Man setzt 1,1 g **101** analog 10. um, wobei 785 mg der Titelverbindung **102** als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,17 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 3,10 (t, 2H); 3,85 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,90 (d, 2H)

25

30

95. (E)-3-[1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester **103**

Man setzt 5,0 g des Aldehydes **27** analog 85. um und erhält 4,6 g der Titelverbindung **103** als farbloses Öl.

35

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (m, 2H); 1,30 (m, 4H); 1,79 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,96 (m, 4H); 5,71 (d, 1H); 7,25 (d, 1H)

96. 3-[1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol **104**

Man setzt 1,5 g **103** analog 86. um, wobei man 1,09 g der Titelverbindung **104** als
5 farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,92 (t, 3H); 3,61
(t, 2H); 3,92 (m, 4H)

97. 4-Methylbenzolsulfonsäure 3-[1-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propylester **105**

Man setzt 1,09 g **104** analog 8. um, wobei 1,36 g der Titelverbindung **105** als
15 farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,12 ppm (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 2,47
(s, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,02 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

98. 2-Butyl-2-[1-[3-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **106**

Man setzt 800 mg **105** analog 9. um, wobei 967 mg der Titelverbindung **106** als
20 farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,89
25 (t, 2H); 3,85 (m, 4H); 7,27 (m, 5H)

99. 2-Butyl-2-[1-[3-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **107**

Man setzt 950 g **106** analog 10. um, wobei 634 mg der Titelverbindung **107** als
30 farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,15 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 3,09
(t, 2H); 3,83 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,68 (t, 1H); 7,91 (d, 2H)

100. (E)-3-[1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester **108**

Man setzt 1,8 g des Aldehydes **37** analog 85. um und erhält 1,1 g der
35 Titelverbindung **108** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,03 (m, 2H); 1,30 (m, 6H); 3,72 (s, 3H); 3,95 (m, 4H); 5,71 (d, 1H); 7,24 (d, 1H)

5 101. 3-[1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol **109**

Man setzt 2,68 g **108** analog 86. um, wobei man 1,57 g der Titelverbindung **109** als farbloses Öl erhält.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 3,61 (t, 2H); 3,91 (m, 4H)

102. 4-Methylbenzolsulfonsäure 3-[1-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propylester **110**

15

Man setzt 590 mg **109** analog 8. um, wobei 456 g der Titelverbindung **110** als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,18 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,48 (s, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,02 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,81 (d, 2H)

20

103. 2-Pentyl-2-[1-[3-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **111**

25

Man setzt 350 mg **110** analog 9. um, wobei 272 mg der Titelverbindung **111** als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 2,87 (t, 2H); 3,85 (m, 4H); 7,28 (m, 5H)

30

104. 2-Pentyl-2-[1-[3-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **112**

Man setzt 245 mg **111** analog 10. um, wobei 191 mg der Titelverbindung **112** als farbloses Öl erhalten werden.

35

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,14 ppm (m, 2H); 0,57 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 3,09 (t, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,89 (d, 2H)

105. (*E*)-3-[1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester **113**

Man setzt 5,65 g des Aldehydes **47** analog 85. um und erhält 4,81 g der
5 Titelverbindung **113** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (m, 2H); 1,29 (m, 8H); 3,72 (s, 3H); 3,96 (m, 4H); 5,71 (d, 1H); 7,25 (d, 1H)

106. 3-[1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol **114**

Man setzt 2,0 g **113** analog 86. um, wobei man 1,7 g der Titelverbindung **114** als farbloses Öl erhält.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 3,62 (t, 2H); 3,90 (m, 4H)

107. 4-Methylbenzolsulfonsäure 3-[1-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propylester **115**

Man setzt 1,7 mg **114** analog 8. um, wobei 1,6 g der Titelverbindung **115** als farbloses Öl anfallen.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,20 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,91 (t, 3H); 2,49 (s, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,03 (t, 2H); 7,36 (d, 2H); 7,81 (d, 2H)

108. 2-Hexyl-2-[1-[3-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **116**

Man setzt 1,5 mg **115** analog 9. um, wobei 1,37 g der Titelverbindung **116** als
30 farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,87 (t, 2H); 3,85 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

109. 2-Hexyl-2-[1-[3-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **117**

35 Man setzt 654 mg **116** analog 10. um, wobei 630 mg der Titelverbindung **117** als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,14 ppm (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 3,09 (t, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,57 (t, 2H); 7,65 (t, 1H); 7,89 (d, 2H)

5 110. (E)-3-[1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propensäuremethylester **118**

Man setzt 2,2 g des Aldehydes **57** analog 85. um und erhält 1,7 g der Titelverbindung **118** als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (m, 2H); 1,29 (m, 10H); 3,72 (s, 3H); 3,95 (m, 4H); 5,71 (d, 1H); 7,25 (d, 1H)

111. 3-[1-(2-Heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropan]-1-propanol **119**

15 Man setzt 1,6 g **118** analog 86. um, wobei man 987 mg der Titelverbindung **119** als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 3,62 (t, 2H); 3,90 (m, 4H)

20

112. 4-Methylbenzolsulfonsäure 3-[1-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]propylester **120**

25 Man setzt 900 mg **119** analog 8. um, wobei 1,3 g der Titelverbindung **120** als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,48 (s, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,03 (t, 2H); 7,37 (d, 2H); 7,81 (d, 2H)

30

113. 2-Heptyl-2-[1-[3-(phenylsulfanyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **121**

Man setzt 1,3 mg **120** analog 9. um, wobei 921 mg der Titelverbindung **121** als farbloses Öl anfallen.

35

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,22 ppm (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 2,90 (t, 2H); 3,85 (m, 4H); 7,30 (m, 5H)

114. 2-Heptyl-2-[1-[3-(phenylsulfonyl)ethyl]cyclopropyl]-1,3-dioxolan **122**

Man setzt 456 mg **121** analog 10. um, wobei 376 mg der Titelverbindung **122** als
s farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,17 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 3,10 (t, 2H); 3,82 (m, 4H); 7,58 (t, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,90 (d, 2H)

10 Beispiel 13

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **126**

15 115. Man setzt 343 mg des Aldehydes **2** mit 260 mg des Sulfons **97** analog 61. um und erhält 402 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **123** als farblosen Schaum.

20

116. Man setzt 400 mg **123** in Analogie zu 62. um, wobei nacheinander 123 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **124** und 70 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-
25 25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **125** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **124**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,55 (d, 2H); 0,86 (s, 18H); 0,86 (d, 3H); 1,32 (s, 3H); 3,83 (m, 4H); 4,16 (m, 1H);
30 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,22 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)
125: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,85 (d, 3H); 0,86 (s, 18H); 1,32 (s, 3H); 3,61 (m, 1H); 3,82 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

35 117. Man setzt 98 mg **124** analog 63. um, wobei man 43 mg der Titelverbindung **126** als farblosen Schaum erhält.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,53 ppm (s, 3H); 0,78 (m, 2H); 1,00 (d, 3H); 1,20 (m, 2H); 2,00 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,99 (s, 1H); 5,28 (m, 2H); 5,30 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

5 Beispiel 14

118. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **127**

10 Man setzt 61 mg **125** in Analogie zu 63. um und erhält 24 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,56 ppm (s, 3H); 0,80 (m, 2H); 0,86 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 3,67 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,99 (s, 1H); 5,32 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 15

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **131**

119. Man setzt 570 mg des Aldehydes **2** mit 780 mg des Sulfons **102** in Analogie zu 61. um und erhält 606 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-23-phenylsulfonyl-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **128** als farblosen Schaum.

120. 600 mg **128** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 230 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **129** und 186 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **130** als farblose Schäume anfallen.

35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): **129**: δ = 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,50 (m, 2H); 0,51 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,85 (t, 3H); 0,96 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m,

1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,25 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

130: δ = 0,03 ppm (s, 12H); 0,19 (m, 2H); 0,50 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 0,88 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,57 (m, 1H); 3,86 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,81 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

121. Man behandelt 220 mg **129** analog 63. und erhält 73 mg der Titelverbindung **131** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0,56 ppm (s, 3H); 0,73 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 1,11 (m, 2H); 2,26 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,35 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

Beispiel 16

122. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **132**

Man setzt 180 mg **130** in Analogie zu 63. um und erhält 38 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0,53 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,88 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,12 (m, 2H); 2,19 (t, 2H); 3,62 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

Beispiel 17

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **136**

123. Man setzt 286 mg des Aldehydes **2** mit 390 mg des Sulfons **107** in Analogie zu 61. um und erhält 325 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-23-phenylsulfonyl-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **133** als farblosen Schaum.

124. 200 mg **133** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 85 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **134** und 70 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **135** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **134**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,51 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,18 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

135: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,22 (m, 2H); 0,55 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,68 (m, 1H); 3,90 (m, 4H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

125. Man behandelt 43 mg **134** analog 63. und erhält 23 mg der Titelverbindung **136** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 1,10 (m, 2H); 2,27 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,28 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

Beispiel 18

126. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **137**

Man setzt 48 mg **135** in Analogie zu 63. um und erhält 23 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,87 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,12 (m, 4H); 2,23 (t, 2H); 3,64 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 19

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **141**

127. Man setzt 286 mg des Aldehydes **2** mit 185 mg des Sulfons **112** in Analogie zu 61. um und erhält 187 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **138** als farblosen Schaum.

128. 125 mg **138** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 35 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **139** und 27 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **140** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **139**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,52 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 3,84 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,24 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

140: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,62 (m, 1H); 3,84 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

129. Man behandelt 35 mg **139** analog 63. und erhält 16 mg der Titelverbindung **141** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 1,09 (m, 2H); 2,23 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,29 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

Beispiel 20

130. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **142**

5

Man setzt 25 mg **140** in Analogie zu 63. um und erhält 11 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,87 (d, 3H); 0,87 (t, 3H); 1,14 (m, 2H); 2,23 (t, 2H); 3,65 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

10

Beispiel 21

15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **146**

131. Man setzt 573 mg des Aldehydes **2** mit 630 mg des Sulfons **117** in Analogie zu 61. um und erhält 599 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **143** als farblosen Schaum.

20

132. 500 mg **143** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 156 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **144** und 98 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **145** als farblose Schäume anfallen.

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **144**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,19 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 3,86 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,25 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

35

145: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,19 (m, 2H); 0,55 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 18H); 3,63 (m, 1H); 3,84 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

133. Man behandelt 95 mg **144** analog 63. und erhält 27 mg der Titelverbindung **146** als farblosen Schaum.

5 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 1,12 (m, 2H); 2,22 (t, 2H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,25 (s, 1H); 5,25 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

Beispiel 22

10

134. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **147**

Man setzt 43 mg **145** in Analogie zu 63. um und erhält 14 mg der Titelverbindung
15 als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,73 (m, 2H); 0,85 (d, 3H); 0,86 (t, 3H); 1,13 (m, 2H); 2,21 (t, 2H); 3,64 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

20

Beispiel 23

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **151**

25

135. Man setzt 200 mg des Aldehydes **2** mit 200 mg des Sulfons **122** in Analogie zu 61. um und erhält 272 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-23-phenylsulfonyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **148** als farblosen
30 Schaum.

136. 272 mg **148** werden analog 62. umgesetzt, wobei nacheinander 78 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen
35 **149** und 110 mg (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-heptyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-22-ol **150** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **149**: δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,20 (m, 2H); 0,50 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 3,86 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,25 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

150: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,52 (s, 3H); 0,52 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,88 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 3,60 (m, 1H); 3,83 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

137. Man behandelt 70 mg **149** analog 63. und erhält 27 mg der Titelverbindung **151** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 1,10 (m, 2H); 2,22 (t, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,30 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 24

138. (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol **152**

Man setzt 110 mg **150** in Analogie zu 63. um und erhält 38 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,89 (d, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,12 (m, 2H); 2,22 (t, 2H); 3,63 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

Ausgangsmaterialien in der 24-Hydroxymethylen-24a,24b-dihomo-Reihe

139. (E)-4-[1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]-3-buten-2-on **153**

Man legt 13,8 g Lithiumchlorid (wasserfrei) in 120 ml Acetonitril unter Stickstoff vor und gibt nacheinander 49,8 ml Oxopropylphosphonsäuredimethylester, 51,3 ml Diisopropyl-ethylamin und 5,4 g des Aldehydes **7** zu. Man rührt 18 h bei Raumtemperatur und gibt dann Natriumchlorid-Lösung hinzu. Es wird mit Essigester extrahiert, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über

Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 5,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,75 ppm (m, 2H); 1,10 (m, 2H); 1,42 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 3,96 (m, 4H); 6,00 (d, 1H); 7,10 (d, 1H)

5

140. 4-[1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]butan-2-on **154**

Man löst 1,23 g **153** in THF und fügt im Argon-Strom 200 mg Platin(IV)oxid zu. Mittels einer Hydrierapparatur hydriert man nun bis kein Wasserstoff mehr verbraucht wird, spült mit Stickstoff, filtriert und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 1,19 g der Titelverbindung **154** als farbloses Öl anfallen.

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,23 ppm (m, 2H); 0,64 (m, 2H); 1,38 (s, 3H); 1,70 (dd, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,64 (dd, 2H); 3,89 (m, 4H)

15

141. (E)-4-[1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]-3-buten-2-on **155**

Man setzt 2,0 g des Aldehydes **17** analog 139. um und erhält 2,1 g der Titelverbindung **155** als farbloses Öl.

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,70 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,09 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 3,97 (m, 4H); 5,92 (d, 1H); 7,18 (d, 1H)

25

142. 4-[1-(2-Propyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]butan-2-on **156**

Man setzt 740 mg **155** analog 140. um und erhält 709 mg der Titelverbindung **156** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 0,91 (t, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,65 (t, 2H); 3,90 (m, 4H)

30

143. (E)-4-[1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]-3-buten-2-on **157**

Man setzt 3,0 g des Aldehydes **27** analog 139. um und erhält 2,7 g der Titelverbindung **157** als farbloses Öl.

35

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,72 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,08 (m, 2H); 1,31 (m, 4H); 1,78 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 3,97 (m, 4H); 5,91 (d, 1H); 7,17 (d, 1H)

144. 4-[1-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]butan-2-on **158**

5

Man setzt 1,6 g **157** analog 140. um und erhält 1,42 g der Titelverbindung **158** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,32 (m, 4H); 1,67 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,68 (t, 2H); 3,90 (m, 4H)

10

145. (E)-4-[1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]-3-buten-2-on **159**

Man setzt 2,5 g des Aldehydes **37** analog 139. um und erhält 2,9 g der Titelverbindung **159** als farbloses Öl.

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,71 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,08 (m, 2H); 1,30 (m, 6H); 1,77 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 3,97 (m, 4H); 5,92 (d, 1H); 7,18 (d, 1H)

20

146. 4-[1-(2-Pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]butan-2-on **160**

Man setzt 1,7 g **159** analog 140. um und erhält 1,51 g der Titelverbindung **160** als farbloses Öl.

25

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,19 ppm (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,32 (m, 6H); 1,75 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,64 (m, 2H); 3,89 (m, 4H)

147. (E)-4-[1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]-3-buten-2-on **161**

30

Man setzt 3,44 g des Aldehydes **47** analog 139. um und erhält 2,3 g der Titelverbindung **161** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,72 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,08 (m, 2H); 1,29 (m, 8H); 1,77 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 3,96 (m, 4H); 5,92 (d, 1H); 7,18 (d, 1H)

35

148. 4-[1-(2-Hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropyl]butan-2-on **162**

Man setzt 800 mg **161** analog **140.** um und erhält 710 g der Titelverbindung **162** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,18 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,29 (m, 8H); 1,63 (m, 2H); 1,74 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,65 (m, 2H); 3,90 (m, 4H)

Beispiel 25

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **168a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **168b**

149. Man stellt eine Lösung von 1 mmol Lithiumdiisopropylamid in 5 ml THF her, kühlt auf -78°C und tropft 202 mg des Ketons **154** in 1 ml THF zu. Es wird 30 min bei -78°C gerührt und anschließend werden 229 mg des Aldehydes **2** in 1 ml THF zugetropft. Man rührt weitere 30 min bei dieser Temperatur, quencht dann mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Chromatographie des Rückstandes an Silicagel mit Essigester/Hexan ergibt 189 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-22-hydroxy-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **163** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt werden.

150. Eine Lösung von 60 mg **163**, 0,2 ml Essigsäureanhydrid, 0,11 ml Triethylamin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Man gibt nun Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein, wobei man 172 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **164** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

151. Man löst 172 mg **164** in 10 ml Toluol, gibt unter Stickstoff 1 ml Diazabicycloundecan (DBU) zu und erhitzt für 30 min auf 40°C. Anschließend

wird eingeeengt und der Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 129 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **165** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,21 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,60 (m, 2H); 0,86 (s, 18H); 1,09 (d, 3H); 1,33 (s, 3H); 3,83 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,94 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,63 (dd, 1H)

152. Man löst 130 mg **165** in 1 ml THF und gibt bei 0°C unter Stickstoff 5 ml Methanol, 75 mg Certrichlorid (Heptahydrat) und nach 10 min 8 mg Natriumborhydrid zu. Es wird 30 min bei 0°C gerührt und anschließend mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Man extrahiert mit Essigester, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man nacheinander 60 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **166a** und 32 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **166b** als farblose Schäume erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **166a**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,22 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,86 (s, 18H); 1,01 (d, 3H); 1,32 (s, 3H); 3,83 (m, 4H); 3,91 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

166b: ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,22 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,86 (s, 18H); 1,01 (d, 3H); 1,32 (s, 3H); 3,82 (m, 4H); 3,85 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,41 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

153. Man legt 300 mg Silicagel in 10 ml Dichlormethan vor und gibt unter Stickstoff 0,3 ml wässrige Oxalsäure-Lösung (10%) zu. Man rührt 5 min bei Raumtemperatur und tropft dann 40 mg **166a** in 2 ml Dichlormethan hinzu. Es

wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, Natriumhydrogencarbonat zugegeben, abfiltriert und eingeeengt, wobei 39 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **167a** als farbloser Schaum anfallen, die direkt weiter umgesetzt werden.

154. Man löst 38 mg **167a** in 5 ml THF, gibt 150 mg Tetrabutylammoniumfluorid (Hydrat) hinzu und rührt unter Stickstoff für 12 h bei Raumtemperatur nach. Anschließend wird Natriumchlorid-Lösung zugegeben, mit Essigester extrahiert, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 9 mg der Titelverbindung **168a** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,78 (m, 2H); 1,02 (d, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 3,92 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,36 (dd, 1H); 5,58 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,31 (d, 1H)

155. Man setzt 32 mg **166b** analog 153. um, wobei man 24 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **167b** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

156. Man setzt 24 mg **167b** analog 154. um, wobei 6 mg der Titelverbindung **168b** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,77 (m, 2H); 1,03 (d, 3H); 1,20 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,31 (d, 1H)

Beispiel 26

157. (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **169a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **169b**

Man löst 58 mg **166a** in 5 ml Dichlormethan/Methanol (1:1), fügt 380 mg Dowex-Ionentauscher hinzu und rührt 12 h unter Stickstoff bei Raumtemperatur. Es wird anschließend abfiltriert, das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 32 mg eines Diastereomerengermisches anfallen. Durch HPLC-Trennung erhält man dann nacheinander 11 mg der Titelverbindung **169b** und 13 mg der Titelverbindung **169a** als farblose Schäume.

- ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **169a**: δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 1,07 (d, 3H); 1,15 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 3,19 (s, 3H); 3,39 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,12 (dd, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,55 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)
- 169b**: δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 1,07 (d, 3H); 1,15 (m, 2H); 1,96 (s, 3H); 3,18 (s, 3H); 3,39 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,13 (dd, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,55 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

Beispiel 27

- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **175a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **175b**
158. Man setzt 700 mg des Ketons **156** mit 350 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 490 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-22-hydroxy-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **170** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.
159. Eine Lösung von 490 mg **170** wird analog 150. umgesetzt, wobei man 505 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **171** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

160. Man setzt 505 mg **171** analog 151. um, wobei 290 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **172** als farbloser Schaum anfallen.

5

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,19 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,86 (s, 18H); 0,92 (t, 3H); 1,08 (d, 3H); 3,84 (m, 4H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,96 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,64 (dd, 1H)

10

161. Man setzt 350 mg **172** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 160 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **173a** und 109 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **173b** als farblose Schäume.

15

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **173a**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,87 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,83 (m, 4H); 3,90 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,43 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

20

173b: ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,87 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,84 (m, 4H); 3,85 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,41 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

25

162. Man setzt 85 mg **173a** analog 153. um, wobei 59 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **174a** als farbloser Schaum anfallen, die direkt weiter umgesetzt werden.

30

163. Man setzt 59 mg **174a** analog 154. um, wobei 19 mg der Titelverbindung **175a** als farbloser Schaum anfallen.

35

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 1,16 (m, 2H); 2,18 (t, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

- 5 164. Man setzt 61 mg **173b** analog 153. um, wobei man 45 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **174b** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

- 10 165. Man setzt 45 mg **174b** analog 154. um, wobei 21 mg der Titelverbindung **175b** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 1,15 (m, 2H); 2,20 (t, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,46 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

20

Beispiel 28

166. (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **176a** und (5Z,7E,22E)-
25 (1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol **176b**

Man setzt 71 mg **173a** analog 157. um und erhält 21 mg der Titelverbindung **176b** und 18 mg der Titelverbindung **176a** als farblose Schäume.

30

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **173a**: δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 1,06 (d, 3H); 1,13 (m, 2H); 3,15 (s, 3H); 3,38 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,14 (dd, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,53 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

- 35 **173b**: δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,70 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,06 (d, 3H); 1,14 (m, 2H); 3,16 (s, 3H); 3,39 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,14 (dd, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,52 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 29

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
5 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **182a** und (5Z,7E,22E)-
(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **182b**

167. Man setzt 100 mg des Ketons **158** mit 200 mg des Aldehydes **2** analog 149.
10 um und erhält 120 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-
dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-22-hydroxy-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **177** als farblosen
Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

15 168. Eine Lösung von 120 mg **177** wird analog 150. umgesetzt, wobei man 134
mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-
(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-24-on **178** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter
umgesetzt wird.

20 169. Man setzt 134 mg **178** analog 151. um, wobei 72 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-
1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-
cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **179** als
farbloser Schaum anfallen.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,56 (s, 3H);
0,57 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,09 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H);
4,36 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,98 (d, 1H); 6,24 (d, 1H);
6,65 (dd, 1H)

30 170. Man setzt 70 mg **179** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an
Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 28 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-
1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-
cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **180a** und
35 29 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-
(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **180b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **180a**: δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 3,92 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,46 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

5 **180b**: ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,84 (m, 4H); 3,90 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,42 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

10 171. Man setzt 25 mg **180a** analog 153. um, wobei 19 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **181a** als farbloser Schaum anfallen, die direkt weiter umgesetzt werden.

15 172. Man setzt 19 mg **181a** analog 154. um, wobei 5 mg der Titelverbindung **182a** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,73 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 1,14 (m, 2H); 2,19 (t, 2H); 3,93 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

20 173. Man setzt 23 mg **180b** analog 1534. um, wobei man 20 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **181b** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

174. Man setzt 20 mg **181b** analog 1545. um, wobei 4,5 mg der Titelverbindung **182b** als farbloser Schaum anfallen.

30 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 1,13 (m, 2H); 2,19 (t, 2H); 3,90 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

Beispiel 30

35

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **188a** und (5Z,7E,22E)-

(1*S*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **188b**

5 175. Man setzt 180 mg des Ketons **160** mit 406 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 195 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-22-hydroxy-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **183** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

10 176. Eine Lösung von 195 mg **183** wird analog 150. umgesetzt, wobei man 210 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-22-Acetoxy-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **184** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

15 177. Man setzt 210 mg **184** analog 151. um, wobei 165 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **185** als farbloser Schaum anfallen.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,56 (s, 3H); 0,57 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 1,08 (d, 3H); 3,83 (m, 4H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,94 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,64 (dd, 1H)

25 178. Man setzt 165 mg **185** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 46 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **186a**
30 und 35 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-pentyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **186b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **186a**: δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 3,91 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,47 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)
35

186b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,05 ppm (s, 12H); 0,17 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 3,88 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,42 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

5

179. Man setzt 46 mg **186a** analog 153. um, wobei 39 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **187a** als farbloser Schaum anfallen, die direkt weiter umgesetzt werden.

10

180. Man setzt 39 mg **187a** analog 154. um, wobei 11 mg der Titelverbindung **188a** als farbloser Schaum anfallen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,54 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,86 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 1,12 (m, 2H); 2,18 (t, 2H); 3,93 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,33 (d, 1H)

15

181. Man setzt 35 mg **186b** analog 153. um, wobei man 27 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **187b** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

20

182. Man setzt 27 mg **187b** analog 154. um, wobei 8,5 mg der Titelverbindung **188b** als farbloser Schaum anfallen.

25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,55 ppm (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 1,15 (m, 2H); 2,19 (t, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,46 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

30 Beispiel 31

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **194a** und (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **194b**

35

183. Man setzt 710 mg des Ketons **162** mit 573 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 580 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-22-hydroxy-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **189** als farblosen
5 Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

184. Eine Lösung von 580 mg **189** wird analog 150. umgesetzt, wobei man 603 mg (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-22-Acetoxy-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-
10 5,7,10(19)-trien-24-on **190** als farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

185. Man setzt 603 mg **190** analog 151. um, wobei 304 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **191** als
15 farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,19 (m, 2H); 0,57 (s, 3H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,09 (d, 3H); 3,85 (m, 4H); 4,17 (m, 1H);
20 4,37 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,96 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,66 (dd, 1H)

186. Man setzt 295 mg **191** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 130 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-
25 1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **192a** und 80 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2-hexyl-1,3-dioxolan-2-yl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **192b** als farblose Schäume.

30 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **192a**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,56 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,86 (m, 4H); 3,93 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,86 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,26 (d, 1H)

192b: ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,18 (m, 2H); 0,55 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,84 (m, 4H); 3,89 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,43 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)
35

187. Man setzt 80 mg **192a** analog 153. um, wobei 64 mg (5Z,7E,22E)-
(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxoheptyl)-26,27-
cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **193a** als
5 farbloser Schaum anfallen, die direkt weiter umgesetzt werden.

188. Man setzt 64 mg **193a** analog 154. um, wobei 21 mg der Titelverbindung
194a als farbloser Schaum anfallen.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,71 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,01
(d, 3H); 1,14 (m, 2H); 2,20 (t, 2H); 3,93 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,95
(s, 1H); 5,27 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

189. Man setzt 76 mg **192b** analog 153. um, wobei man 57 mg (5Z,7E,22E)-
15 (1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxoheptyl)-26,27-
cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **193b** als
farblosen Schaum erhält, der direkt weiter umgesetzt wird.

1901. Man setzt 57 mg **193b** analog 154. um, wobei 17 mg der Titelverbindung
20 **194b** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,73 (m, 2H); 0,88 (t, 3H); 1,01
(d, 3H); 1,15 (m, 2H); 2,19 (t, 2H); 3,91 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95
(s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,47 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

30 **Synthese der Ausgangsmaterialien in der 25-Alkyl-Reihe**

191. 2-(1-Ethylcyclopropyl)-2-methyl-1,3-dioxolan **195**

Man löst 500 mg des Olefins **8** in 15 ml Essigester, fügt 150 mg Platin(IV)oxid
35 hinzu und hydriert in einer Hydrierapparatur bis kein Wasserstoff mehr
aufgenommen wird. Nach Filtration engt man ein, wobei man 398 mg der
Titelverbindung **195** als farbloses Öl erhält, das direkt weiter umgesetzt wird.

192. 1-(1-Ethylcyclopropyl)-1-ethanon **196**

Man löst 370 mg **195** in 15 ml Aceton und gibt bei Raumtemperatur unter Stickstoff 1 ml 4 N Salzsäure hinzu. Es wird 1 h gerührt und anschließend mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung verdünnt. Nach Extraktion mit Ether, Trocknung über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels und Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan fallen 178 mg der Titelverbindung **196** als farbloses Öl an.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,77 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,64 (q, 2H); 2,03 (s, 3H)

193. 2-[1-(1-Butenyl)cyclopropyl]-2-methyl-1,3-dioxolan **197**

Man löst 7,2 g Propyltriphenylphosphoniumbromid in 100 ml Diethylether und tropft unter Stickstoff bei Raumtemperatur 7,5 ml *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) zu. Man rührt 1 h und gibt dann 2,34 g des Aldehydes **7** in 10 ml Diethylether zu. Es wird 1 h nachgerührt, mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 1,8 g der Titelsubstanz **197** als farbloses Öl erhalten werden (nicht trennbares *E,Z*-Gemisch 1:3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): *E*-Isomer: δ = 0,50 ppm (m, 2H); 0,78 (m, 2H); 0,97 (t, 3H); 1,38 (s, 3H); 2,02 (q, 2H); 3,89 (m, 4H); 5,48 (dt, 1H); 5,80 (d, 1H)
Z-Isomer: δ = 0,47 ppm (m, 2H); 0,81 (m, 2H); 0,97 (t, 3H); 1,38 (s, 3H); 2,22 (q, 2H); 3,90 (m, 4H); 5,46 (dt, 1H); 5,60 (d, 1H)

194. 1-[1-(1-Butenyl)cyclopropyl]-1-ethanon **198**

Man setzt 1,1 g **197** analog 192. um und erhält 740 mg der Titelverbindung **198** als farbloses Öl (nicht trennbares *E,Z*-Gemisch 1:3).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *E*-Isomer: δ= 0,98 ppm (t, 3H); 1,01 (m, 2H); 1,33 (m, 2H); 2,11 (q, 2H); 2,20 (s, 3H); 5,54 (dt, 1H); 6,01 (d, 1H)

Z-Isomer: δ= 0,88 ppm (m, 2H); 0,99 (t, 3H); 1,42 (m, 2H); 2,15 (q, 2H); 2,21 (s, 3H); 5,62 (dt, 1H); 5,71 (d, 1H)

5

195. 1-(1-Butylcyclopropyl)-1-ethanon 199

Man setzt 250 mg **198** analog 191 um und erhält 195 mg der Titelverbindung **199** als farbloses Öl.

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,75 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,32 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 2,02 (s, 3H)

196. 2-[1-(1-Hexenyl)cyclopropyl]-2-methyl-1,3-dioxolan 200

15

Man setzt 2,07 g Pentyltriphenylphosphoniumbromid und 600 mg des Aldehydes **7** analog 193. um und erhält 567 mg der Titelsubstanz **200** als farbloses Öl (nicht trennbares *E,Z*-Gemisch 8:1).

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *E*-Isomer (Hauptdiastereomer): δ= 0,52 ppm (m, 2H); 0,78 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,40 (s, 3H); 2,00 (q, 2H); 3,90 (m, 4H); 5,42 (dt, 1H); 5,82 (d, 1H)

197. 1-(1-Hexylcyclopropyl)-2-methyl-1,3-dioxolan 201

25

Man setzt 250 mg **200** analog 191. um und erhält 243 mg der Titelverbindung **201** als farbloses Öl.

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,25 ppm (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 0,87 (t, 3H); 1,28 (m, 8H); 1,39 (s, 3H); 1,48 (m, 2H); 3,88 (m, 4H)

198. 1-(1-Hexylcyclopropyl)-1-ethanon 202

35

Man setzt 330 mg **201** analog 192. um und erhält 181 mg der Titelverbindung **202** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,75 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,28 (m, 8H); 1,58 (m, 2H); 2,02 (s, 3H)

5 199. 2-[1-(1-Heptenyl)cyclopropyl]-2-methyl-1,3-dioxolan **203**

Man setzt 1,93 g Hexyltriphenylphosphoniumbromid und 900 mg des Aldehydes **7** analog 193. um und erhält 879 mg der Titelsubstanz **203** als farbloses Öl (nicht trennbares *E,Z*-Gemisch 1:3).

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): *E*-Isomer: δ = 0,52 ppm (m, 2H); 0,78 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,40 (6H); 1,41 (s, 3H); 2,02 (q, 2H); 3,90 (m, 4H); 5,43 (dt, 1H); 5,80 (d, 1H)

Z-Isomer: δ = 0,47 ppm (m, 2H); 0,82 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,40 (m, 6H); 2,20 (q, 15 2H); 3,91 (m, 4H); 5,47 (dt, 1H); 5,61 (d, 1H)

200. 1-(1-Heptylcyclopropyl)-2-methyl-1,3-dioxolan **204**

Man setzt 550 mg **203** analog 191. um und erhält 450 mg der Titelverbindung **204** 20 als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,28 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,28 (m, 10H); 1,40 (s, 3H); 1,48 (m, 2H); 3,90 (m, 4H)

25 201. 1-(1-Heptylcyclopropyl)-1-ethanon **205**

Man setzt 445 mg **204** analog 192. um und erhält 307 mg der Titelverbindung **205** als farbloses Öl.

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,75 ppm (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,28 (m, 10H); 1,58 (m, 2H); 2,02 (s, 3H)

35 202. (*Z*)-2-Methyl-2-[1-(1-octenyl)cyclopropyl]-1,3-dioxolan **206**

Man setzt 4,87 g Heptyltriphenylphosphoniumbromid und 1,25 g des Aldehydes 7 analog 193. um und erhält 978 mg der Titelsubstanz **206** als farbloses Öl (nur Z-Isomer).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,48 ppm (m, 2H); 0,81 (m, 2H); 0,89 (t, 3H); 1,29 (8H); 1,40 (s, 3H); 2,02 (m, 2H); 3,92 (m, 4H); 5,48 (dt, 1H); 5,62 (d, 1H)

203. 2-Methyl-1-(1-octylcyclopropyl)-1,3-dioxolan **207**

- 10 Man setzt 400 mg **206** analog 191. um und erhält 390 mg der Titelverbindung **207** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,28 ppm (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,28 (m, 12H); 1,39 (s, 3H); 1,48 (m, 2H); 3,90 (m, 4H)

15

204. 1-(1-Octylcyclopropyl)-1-ethanon **208**

Man setzt 390 mg **207** analog 192. um und erhält 250 mg der Titelverbindung **208** als farbloses Öl.

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,77 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,28 (m, 12H); 1,58 (m, 2H); 2,02 (s, 3H)

205. 1-[1-(1-Octenyl)cyclopropyl]-1-ethanon **209**

25

Man setzt 330 mg **206** analog 192. um und erhält 270 mg der Titelverbindung **209** als farbloses Öl.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,90 ppm (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,30 (m, 8H); 1,44 (m, 2H); 2,10 (q, 2H); 2,22 (s, 3H); 5,64 (dt, 1H); 5,74 (d, 1H)

35

Beispiel 32

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **214a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **214b**

5

206. Man setzt 129 mg **196** mit 286 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 187 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-ethyl-22-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **210** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

10

207. Man setzt 170 mg **210** analog 150. um und erhält 151 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **211** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

15

208. Man setzt 151 mg **211** analog 151. um und erhält 110 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **212** als farblosen Schaum.

20

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,73 (m, 2H); 0,87 (s, 18H); 0,92 (m, 2H); 0,93 (t, 3H); 1,05 (d, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,11 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,70 (dd, 1H)

209. Man setzt 110 mg **212** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 42 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **213a** und 25 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **213b** als farblose Schäume.

30

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **213a**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,25 (m, 2H); 0,42 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,85 (t, 3H); 0,86 (s, 18H); 1,02 (d, 3H); 3,80 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

35

213b: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,25 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,85 (t, 3H); 0,85 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,78 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

210. Man setzt 42 mg **213a** analog 154. um und erhält 18 mg der Titelverbindung **214a** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,29 ppm (m, 2H); 0,42 (m, 2H); 0,57 (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,81 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

211. Man setzt 25 mg **213b** analog 154. um und erhält 9,5 mg der Titelverbindung **214b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,27 ppm (m, 2H); 0,44 (m, 2H); 0,57 (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

Beispiel 33

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **220b**, [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **221a** und [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **221b**

212. Man setzt 460 mg **198** mit 573 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 546 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-22-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **215** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

213. Man setzt 275 mg **215** analog 150. um und erhält 265 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **216** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

214. Man setzt 265 mg **216** analog 151. um und erhält 214 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **217** als farblosen Schaum (E:Z-Gemisch 1:3).

215. Man setzt 214 mg **217** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 31 mg [5*Z*,7*E*,22*E*,25(*Z*)]-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **218b**, 27 mg [5*Z*,7*E*,22*E*,25(*E*)]-(1*S*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **219a** und 22 mg [5*Z*,7*E*,22*E*,25(*E*)]-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-butenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **219b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **218b**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,93 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 3,49 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,42 (m, 2H); 5,49 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)
219a: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 0,94 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,60 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,40 (dt, 1H); 5,46 (m, 2H); 5,59 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)
219b: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 0,95 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 3,48 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 5,41 (m, 2H); 5,50 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

216. Man setzt 17 mg **218b** analog 154. um und erhält 7 mg der Titelverbindung **220b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,42 ppm (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,56 (m, 2H); 0,94 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,49 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,41 (m, 2H); 5,45 (m, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H)

217. Man setzt 27 mg **219a** analog 154. um und erhält 11 mg der Titelverbindung **221a** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,44 ppm (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,57 (m, 2H); 0,97 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,59 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,45 (m, 3H); 5,58 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

218. Man setzt 22 mg **219b** analog 154. um und erhält 8 mg der Titelverbindung **221b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,45 ppm (m, 2H); 0,55 (s, 3H); 0,58 (m, 2H); 0,97 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,49 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,42 (m, 2H); 5,50 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

5 Beispiel 34

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **226a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **226b**

10

219. Man setzt 195 mg **199** mit 400 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 275 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-butyl-22-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **222** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

15

220. Man setzt 275 mg **222** analog 150. um und erhält 245 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **223** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

20

221. Man setzt 245 mg **223** analog 151. um und erhält 214 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **224** als farblosen Schaum.

25

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,74 (m, 2H); 0,87 (s, 18H); 0,88 (t, 3H); 0,92 (m, 2H); 1,06 (d, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,14 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,66 (dd, 1H)

30

222. Man setzt 214 mg **224** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 80 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **225a** und 41 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **225b** als farblose Schäume.

35

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **225a**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,25 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,86 (t, 3H); 0,86 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,79 (m, 1H); 4,17 (m,

1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

225b: δ = 0,03 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,86 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,77 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

223. Man setzt 80 mg **225a** analog 154. um und erhält 37 mg der Titelverbindung **226a** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ = 0,28 ppm (m, 2H); 0,44 (m, 2H); 0,58 (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,37 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

224. Man setzt 41 mg **225b** analog 154. um und erhält 17 mg der Titelverbindung **226b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ = 0,26 ppm (m, 2H); 0,44 (m, 2H); 0,58 (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,78 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

Beispiel 35

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **231a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **231b**

225. Man setzt 120 mg **202** mit 287 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 256 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-hexyl-22-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **227** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

226. Man setzt 256 mg **227** analog 150. um und erhält 234 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **228** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

227. Man setzt 234 mg **228** analog 151. um und erhält 104 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **229** als farblosen Schaum.

5 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,56 (s, 3H); 0,74 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,93 (m, 2H); 1,08 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,73 (dd, 1H)

228. Man setzt 104 mg **229** analog 1523. um und erhält nach Chromatographie an
10 Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 37 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **230a** und 35 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **230b** als farblose Schäume.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **230a**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,02 (d, 3H); 3,77 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

20 **230b**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,23 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,75 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,46 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

229. Man setzt 37 mg **230a** analog 154. um und erhält 17 mg der Titelverbindung
25 **231a** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,28 ppm (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,58 (s, 3H); 0,90 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,80 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

30 230. Man setzt 31 mg **230b** analog 154. um und erhält 10 mg der Titelverbindung **231b** als farblosen Schaum.

35 ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,28 ppm (m, 2H); 0,46 (m, 2H); 0,59 (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

Beispiel 36

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5 5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **236a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Heptyl-
26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **236b**

231. Man setzt 300 mg **205** mit 573 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und
erhält 556 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-
10 heptyl-22-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **232** als
farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

232. Man setzt 305 mg **232** analog 150. um und erhält 278 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-
22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-heptyl-26,27-cyclo-
15 9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **233** als farblosen Schaum, der direkt
weiter umgesetzt wird.

233. Man setzt 278 mg **233** analog 151. um und erhält 203 mg (5Z,7E,22E)-
(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-heptyl-26,27-cyclo-9,10-
20 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **234** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,57 (s, 3H); 0,74 (m, 2H);
0,89 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,94 (m, 2H); 1,09 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H);
4,87 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,14 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,75 (dd, 1H)

234. Man setzt 200 mg **234** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an
Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 80 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-
Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-heptyl-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **235a** und 38 mg (5Z,7E,22E)-
30 (1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-heptyl-26,27-cyclo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **235b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **235a**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m,
2H); 0,53 (s, 3H); 0,86 (t, 3H); 0,86 (s, 18H); 1,02 (d, 3H); 3,75 (m, 1H); 4,17 (m,
35 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,00 (d,
1H); 6,23 (d, 1H)

235b: δ = 0,04 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,76 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

235. Man setzt 75 mg **235a** analog 154. um und erhält 51 mg der Titelverbindung **236a** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ = 0,26 ppm (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,56 (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,78 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

236. Man setzt 33 mg **235b** analog 154. um und erhält 17 mg der Titelverbindung **236b** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ = 0,26 ppm (m, 2H); 0,44 (m, 2H); 0,56 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,76 (d, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 37

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **241a** und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **241b**

237. Man setzt 250 mg **208** mit 500 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 432 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-22-hydroxy-25-octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **237** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

238. Man setzt 380 mg **237** analog 150. um und erhält 356 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **238** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

239. Man setzt 356 mg **238** analog 151. um und erhält 310 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **239** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,57 (s, 3H); 0,74 (m, 2H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,93 (m, 2H); 1,09 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,14 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,76 (dd, 1H)

240. Man setzt 310 mg **239** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an
5 Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 130 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-
1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-octyl-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **240a** und 53 mg (5Z,7E,22E)-
(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-octyl-26,27-cyclo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **240b** als farblose Schäume.

10

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **240a**: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,55 (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 0,88 (s, 18H); 1,04 (d, 3H); 3,79 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,86 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 5,36 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

15

240b: δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,56 (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 0,89 (s, 18H); 1,05 (d, 3H); 3,78 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

241. Man setzt 130 mg **240a** analog 154. um und erhält 67 mg der
20 Titelverbindung **241a** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,28 ppm (m, 2H); 0,45 (m, 2H); 0,57 (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,36 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,36 (d, 1H)

25

242. Man setzt 53 mg **240b** analog 154. um und erhält 16 mg der Titelverbindung
241b als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ= 0,28 ppm (m, 2H); 0,47 (m, 2H); 0,57 (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,05 (d, 3H); 3,79 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

30

Beispiel 38

35 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **246a** und [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-
Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **246b**

243. Man setzt 250 mg **209** mit 573 mg des Aldehydes **2** analog 149. um und erhält 550 mg [5Z,7E,25(Z)]-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-22-hydroxy-25-(1-octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on
5 **242** als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wird.

244. Man setzt 540 mg **242** analog 150. um und erhält 476 mg [5Z,7E,25(Z)]-(1S,3R)-22-Acetoxy-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on **243** als farblosen Schaum,
10 der direkt weiter umgesetzt wird.

245. Man setzt 476 mg **243** analog 151. um und erhält 323 mg [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **244** als farblosen Schaum.
15

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,57 (s, 3H); 0,74 (m, 2H); 0,89 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 0,93 (m, 2H); 1,09 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,54 (d, 1H); 6,72 (dd, 1H)

246. Man setzt 320 mg **244** analog 152. um und erhält nach Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan nacheinander 128 mg **245a** und 68 mg [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **245b** als farblose Schäume.
20

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): **245a**: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,86 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,02 (d, 3H); 3,50 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,42 (m, 2H); 5,50 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)
25

245b: δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,24 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,54 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,03 (d, 3H); 3,48 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,39 (m, 2H); 5,51 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)
30

247. Man setzt 48 mg **245a** analog 154. um und erhält 26 mg der Titelverbindung
35 **246a** als farblosen Schaum.

^1H -NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ = 0,55 ppm (m, 2H); 0,58 (s, 3H); 0,69 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,53 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,98 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,47 (m, 2H); 5,52 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,37 (d, 1H)

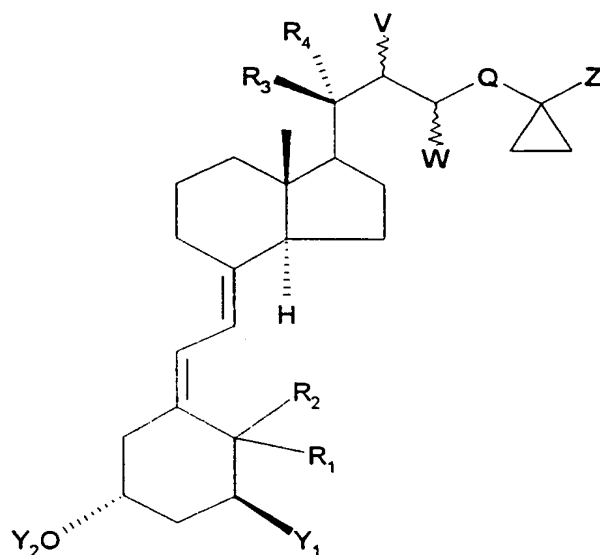
5

248. Man setzt 40 mg **245b** analog 154. um und erhält 16 mg der Titelverbindung **246b** als farblosen Schaum.

10 ^1H -NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ = 0,54 ppm (m, 2H); 0,59 (s, 3H); 0,68 (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,04 (d, 3H); 3,50 (d, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,40 (m, 2H); 5,51 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Patentansprüche

1. Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I,



5 worin

Y₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Gruppe -OCOR₈, worin

R₈ ein aliphatischer oder aromatischer Rest mit 1 bis 12 C-Atomen ist,

10 Y₂ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe -(CO)R₉, worin

R₉ ein aliphatischer oder aromatischer Rest mit 1 bis 12 C-Atomen ist,

R₁ und R₂ je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe,

15 R₃ und R₄ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Fluoratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gemeinsam eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem quartären Kohlenstoffatom 20 einen 3-7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring,

V und W zusammen eine *E*-Doppelbindung oder V eine Hydroxylgruppe und W ein Wasserstoffatom,

Q eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffeinheit mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die an beliebigen Positionen α - oder β -Hydroxylgruppen, die ihrerseits verethert oder verestert sein können, die Ketogruppen, Aminogruppen oder Halogenatome aufweisen kann,

Z einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, der an beliebigen Positionen Ketogruppen, α - oder β -Hydroxylgruppen, welche ihrerseits verethert oder verestert sein können, der Aminogruppen, Fluor-, Chlor-, Bromatome aufweisen kann,

bedeuten.

15 **2.** Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Q eine unsubstituierte, unverzweigte Alkyleneinheit mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und Z einen geradkettigen 1-Oxoalkylrest bedeutet.

20 **3.** Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Q eine $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und Z einen geradkettigen 1-Oxoalkylrest bedeutet.

4. Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Q eine Hydroxymethylgruppe und Z eine geradkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe bedeutet.

25 **5.** Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich
 (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
 5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
 (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
 5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
 (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
 30 5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
 (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-

- 5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5 5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-
trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
15 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
20 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
25 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
30 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
35 5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoocetyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

5 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

10 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxoocetyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,

30 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

35 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-

secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
5 secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
10 (5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
15 secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
20 (5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22S)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
25 secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E)-(1S,3R,22R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a-homo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,22-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
10 9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
20 9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxodecyl)-26,27-cyclo-24a,24b-dihomo-
9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-
dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-24-methoxy-26,27-cyclo-24a,24b-
30 dihydro-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-

24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-
5 24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-
15 24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-Methoxy-25-(1-oxodecyl)-26,27-cyclo-
24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-Methoxy-25-(1-oxodecyl)-26,27-cyclo-
25 24a,24b-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Propyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
35 5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Propyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Butyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Pentyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Pentyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Hexyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Heptyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Octyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Nonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Nonyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Decyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Decyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Ethylen-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Ethylen-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-
5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

35 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-

- secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-
5 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-
10 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-
15 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-
20 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-
25 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Propenyl)-26,27-cyclo-9,10-
30 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Butenyl)-26,27-cyclo-9,10-
35 secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,
[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-
secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Pentenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

5 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

10 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Octenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

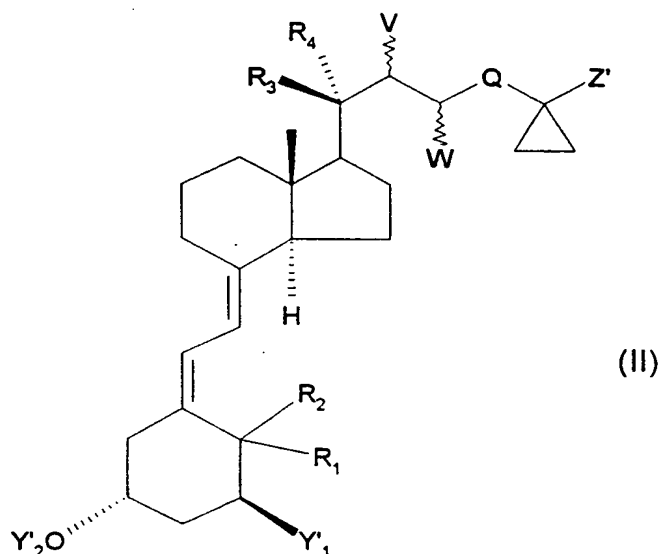
15 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Nonenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

20 [5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol,

[5Z,7E,22E,25(Z)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Decenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol.

6. Verfahren zur Herstellung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I,
wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel II



5

worin Y'_1 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine geschützte Hydroxylgruppe und Y'_2 eine Hydroxyschutzgruppe bedeuten, durch gleichzeitige oder sukzessive Abspaltung der Hydroxy- sowie Ketoschutzgruppen und gegebenenfalls durch partielle oder vollständige Veresterung der freien Hydroxylgruppen in die Verbindung der allgemeinen Formel I überführt wird.

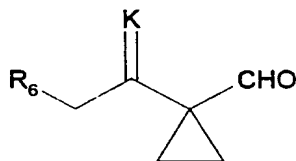
10

7. Verwendung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln.
8. Verwendung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von hyperproliferativen Hauterkrankungen, Pruritus, Tumorerkrankungen, Präkanzerosen, Störungen des Immunsystems, entzündliche Erkrankungen, rheumatoide Arthritis, Asthma, Autoimmunerkrankungen, Multiple Sklerose, Diabetes Mellitus, AIDS sowie Abstoßungsreaktionen bei autologen, allogenen oder xenogenen Transplantaten.

15

20

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel weiterhin mit anderen immunsuppressiv wirksamen Stoffen wie Cyclosporin A, FK 506, Rapamycin und Anti-CD 4-Antikörper kombiniert werden.
- 5 10. Verwendung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von atrophischer Haut-oder Wundheilung, der Therapie von sekundären Hyperparathyroidismus, renaler Osteodystrophie sowie seniler und postmenopausaler Osteoporose, Diabetes mellitus Typ II und der
10 Therapie von degenerativen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems sowie auch der Regulation des Haarwachstums.
11. Verwendung von Vitamin D-Derivaten der allgemeinen Formel I nach Anspruch 7, die die Wirkung von Calcitriol in HL 60 - Zellen antagonisieren, zur Therapie von Hypercalcämien oder granulomatösen
15 Erkrankungen, von paraneoplastischer Hypercalcämien, von Hypercalcämie bei Hyperparathyroidismus, zur männlichen und weiblichen Fertilitätskontrolle oder als Immunstimulantien sowie bei Hirsutismus, zur Therapie und Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen.
- 20 12. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel XII innerhalb der Herstellung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1:



worin

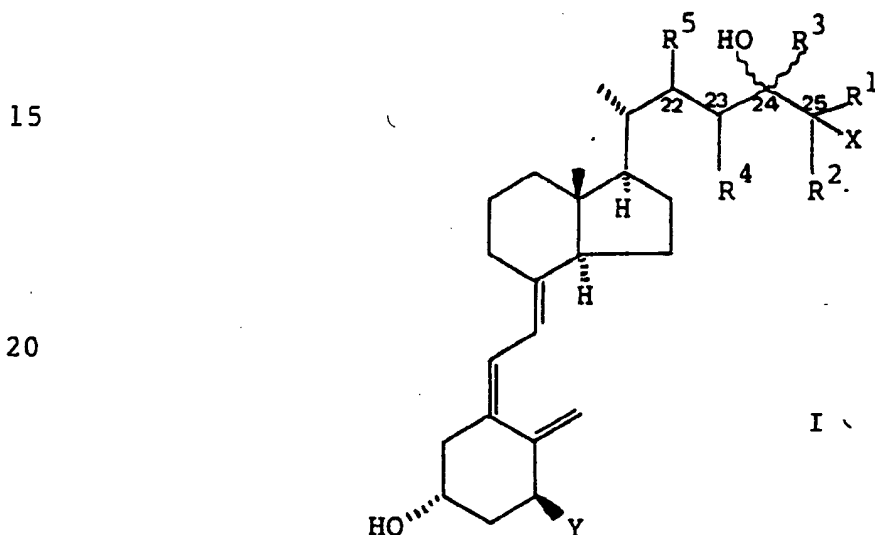
- 25 R₆ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 11 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom und K eine Ketoschutzgruppe bedeutet.

13. Zwischenprodukt nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß K für 1,3-Dioxolan, 1,3-Dioxan, 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan oder ein Dialkoxyketal steht .

Novel vitamin D analogues.

This invention relates to a hitherto unknown class of compounds which shows strong activity in inducing differentiation and inhibiting undesirable proliferation of certain cells, including cancer cells and skin cells, to pharmaceutical preparations containing these compounds, to dosage units of such preparations, and to their use in the treatment of diseases characterized by abnormal cell differentiation and/or cell proliferation.

The compounds of the invention constitute a novel class of vitamin D analogues and are represented by the general formula I



in which formula (and also throughout the remainder of this disclosure) X stands for hydrogen, lower alkyl, halogen or hydroxy; Y stands for hydrogen or hydroxy; R^1 and R^2 , which may be the same or different, stand for lower alkyl, optionally substituted with halogen or hydroxy (but with the proviso that R^1 and R^2 cannot both be methyl when X is other than lower alkyl), or, taken together with the carbon atom numbered 25, R^1 and R^2 can form a saturated or unsaturated C_3 - C_9 carbocyclic ring (including an aromatic ring) which may optionally be substituted at any possible position(s)

with lower alkyl, halogen or hydroxy; R^3 stands for hydrogen or lower alkyl; R^4 and R^5 represent either each hydrogen, or when taken together constitute a bond, with the result that a double bond connects carbon atoms numbered 22 and 23; and the two undulated bonds to carbon 24 indicate that both R and S forms at this centre are within the scope of the invention. In the context of this invention the expression "lower alkyl" indicates a straight or branched saturated or unsaturated carbon chain with a content of from 1 to 6 carbon atoms.

As it can be seen, the compounds of formula I, depending on the meanings of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 , and/or X, contain one or more additional asymmetric carbon atoms and/or double bonds, and may thus form stereoisomeric forms. The invention covers all these compounds in pure form and also mixtures of them. It should be noted, however, that our investigations indicate a notable difference in activity between the stereoisomeric forms. In addition, derivatives of I in which one or more of the hydroxy groups are masked as groups which can be reconverted to hydroxy groups in vivo are also within the scope of the invention ("bioreversible derivatives or pro-drugs of I")

Especially preferred are compounds of formula I in which Y is hydroxy and R^3 stands for hydrogen or methyl, and in particular compounds in which R^4 and R^5 taken together represent a bond, especially in such a way that the resulting 22,23-double bond has the trans configuration.

The term "bioreversible derivatives or prodrugs of I" includes, but is not limited to, derivatives of the compounds of formula I in which one or more hydroxy groups have been transformed into -O-acyl or -O-glycosyl groups, such masked groups being hydrolyzable in vivo.

It has recently been shown that certain vitamin D derivatives, in particular $1,25(OH)_2D_3$ ($1\alpha,25$ -dihydroxy-vitamin D_3) are able to stimulate the differentiation of cells and inhibit excessive cell proliferation, and it has been suggested that these compounds might be useful in the treat-

ment of diseases characterized by abnormal cell proliferation and/or cell differentiation such as leukemia, myelofibrosis and psoriasis. However, the well known potent effects of these compounds on calcium metabolism prohibit the use of higher doses, which will give rise to hypercalcemia. Thus, these compounds are not completely satisfactory for use as drugs in the treatment of e.g. psoriasis or leukemia, which may require continuous administration of the drug in relatively high doses.

It has now surprisingly turned out that the compounds of the invention have a favourable therapeutic index and are particularly useful in the treatment of human and veterinary disorders which are characterized by abnormal cell proliferation and/or cell differentiation, such as certain dermatological disorders including psoriasis and certain cancer forms, e.g. leukemia and myelofibrosis.

A number of cells, including skin cells and cancer cells, contain receptors for $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. The compounds of the invention have thus been tested in vitro for their ability to interact with the receptor in such cells, and for their effect on the proliferation and differentiation of such cells (e.g. the human monocytic tumour cell line U 937). In vivo, the compounds were tested after p.o. and i.p. administration to rats for effects on calcium metabolism. The compounds were compared with $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in the in vitro experiments and with $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in the in vivo experiments.

From the above tests, it was shown that e.g. compound 59* binds strongly to the receptor and is a potent inhibitor of cell proliferation and inducer of cell differentiation in vitro. In vivo, compared to $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$, it showed only weak vitamin D activity and could be administered at much higher doses without having any toxic effects.

Thus, a favourable separation of the biological effects on cell differentiation/proliferation and on calcium meta-

* See Table 2

bolism has been clearly demonstrated.

Compound I can be prepared by total synthesis, or, more conveniently, by partial synthesis from readily available precursors, either steroidal, for example dinorcholenic acid, ergosterol, stigmasterol, or seco-steroidal e.g. vitamin D₂. The route described below by way of example utilises vitamin D₂ as starting material, and is considered to be the most flexible of the routes explored to date, being very suitable for the synthesis of a large number of compounds represented by formula I. However, it should be noted that the synthesis of a particular compound on a production scale may well be more conveniently carried out from an alternative starting material and/or by an alternative route. Two such routes are outlined later on. The compound I can readily be obtained in crystalline form by crystallization from common organic solvents or mixtures thereof, as well known in the art.

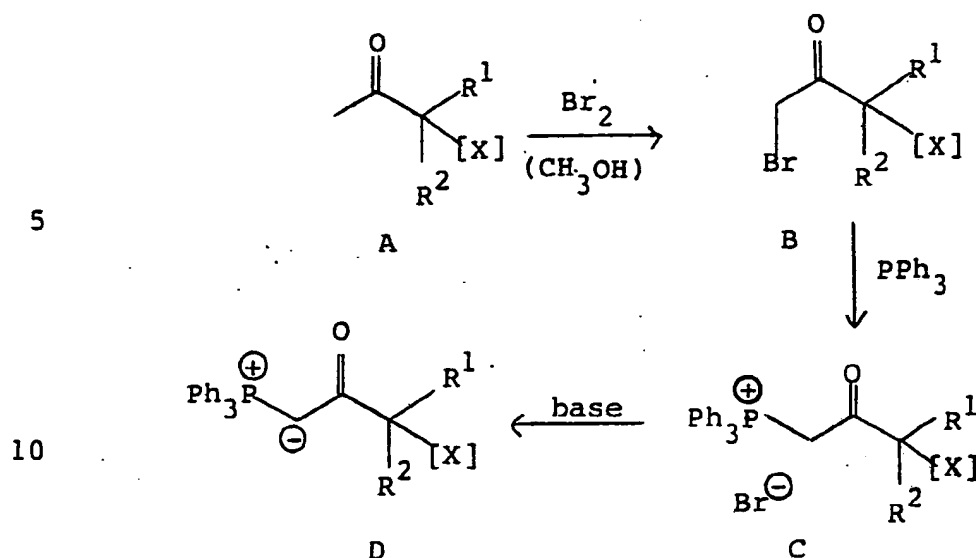
The synthetic strategy involves the modification of the ring D side chain present in the (seco-)steroidal precursor to a 15-formylethyl group followed by elaboration of the new side chain present in the particular target compound I. At some stage in the synthesis the rest of the full vitamin D skeleton must be elaborated. The way this is done in practice depends on the starting material and the new side chain in question, and in addition the order of some of the reaction steps can be altered with the result that not all the possible intermediates can be exemplified here. Furthermore, the nature of the various activating groups, protecting groups, and methods for masking the triene moiety can be different to those exemplified. However, any such changes still fall within the scope of this invention.

One synthetic route will now be described in detail. In the reaction scheme, the triene moiety of the vitamin D nucleus is masked as the adduct with SO₂ (other dienophiles which can be used include for example 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione and phthalazine-1,4-dione, as known in the art), and the ring A hydroxyl groups are protected as tert-butyl-

dimethylsilyl ($t\text{-BuMe}_2\text{Si}$) ethers (other suitable protecting groups are well known in the art and include the etherifying and esterifying groups e.g. as described in "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, Wiley, New York, 1981). The coupling of the aldehyde function with a side chain fragment is done at the 5,6-trans vitamin stage (other possibilities include the cis-vitamin stage or masked triene stage, the requisite aldehyde being obtained by altering the order of reactions). The incorporation of the side chain fragment involves a Wittig reaction (other types of coupling, e.g. aldol reaction, or reaction with a sulphone anion, followed by elimination or reductive elimination, are well known in the art), the ylide being a triphenylphosphorane (other types of ylide being well known in the art). Finally, [X] represents either X of formula I, or a protected or masked derivative which can be converted to X at some stage in the synthesis (and not necessarily the last stage as indicated on the Scheme).

As shown on the Reaction Scheme which follows, the synthesis involves the preparation of the important key intermediate 12 which is used to prepare compounds of formula I in which Y stands for OH. The corresponding compound I in which Y = H is prepared analogously from 13. An alternative key intermediate is the corresponding 5,6-cis aldehyde 14, which can be used analogously to 13 or 12 in the subsequent step on the Scheme to give the corresponding 5,6-cis isomer of II and hence III. Reaction h then converts these isomers directly to the corresponding V. The continuation of the synthesis after 12 or 13 (or 14) requires the reaction with a side chain fragment (D), the synthesis of which can be achieved for example by the following route:-

6



15 The side chain fragments shown in Table I are selected for the purposes of illustration and are described in the Preparations.

Table I

20

Side Chain Fragment (D)	R ¹	R ²	X or [X]
D(i)	-(CH ₂) ₂ -		H
D(ii)	-(CH ₂) ₄ -		H
25 D(iii)	-(CH ₂) ₅ -		H
D(iv)	CH ₃	CH ₃	CH ₃
D(v)	=CH-(CH=CH) ₂ -		

30

The ketone A, if not commercially available, may be prepared by literature methods and is converted to the bromomethyl ketone B by literature methods. In some cases B are commercially available starting materials.

35 In the Preparations, the starting materials/intermediates A, B and C (if described) are also given corresponding suffixes (i) - (v) to indicate the nature of R¹, R² and [X] (e.g. for the sequence A(i) → B(i) → C(i) → D(i)).

In order to describe further the invention, but not in any way to limit it, the details for the synthesis of some particular examples of compounds of formula I are given.

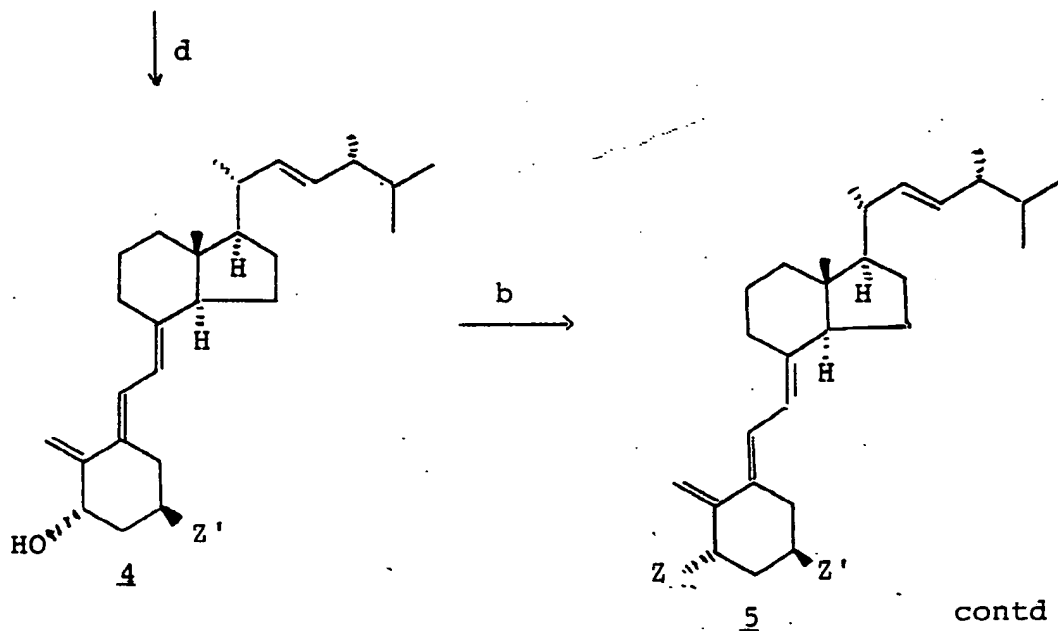
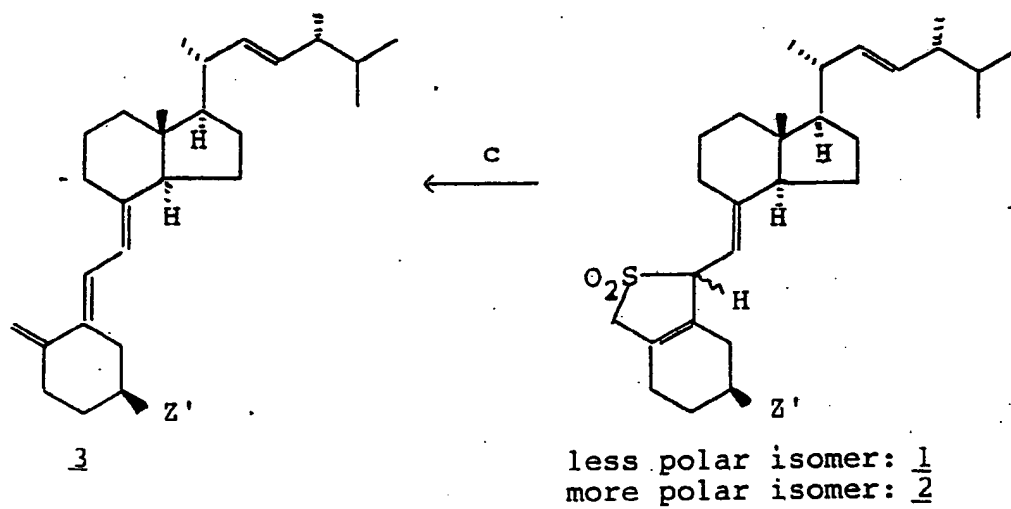
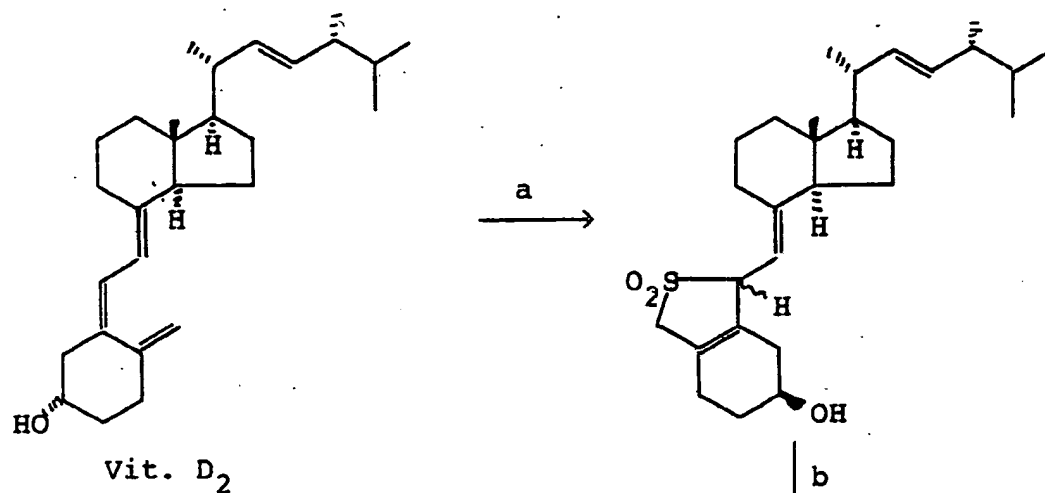
For the purpose, the Reaction Scheme and Notes should
5 be read with reference to Tables 1 and 2 and to the Preparations and Examples.

Notes to Reaction Scheme

10 On the Scheme, Z' represents an optionally protected hydroxy group, and Z also represents an optionally protected hydroxy group (which may be the same or different to Z') unless it is stated that Z = H, in which case Z represents hydrogen.

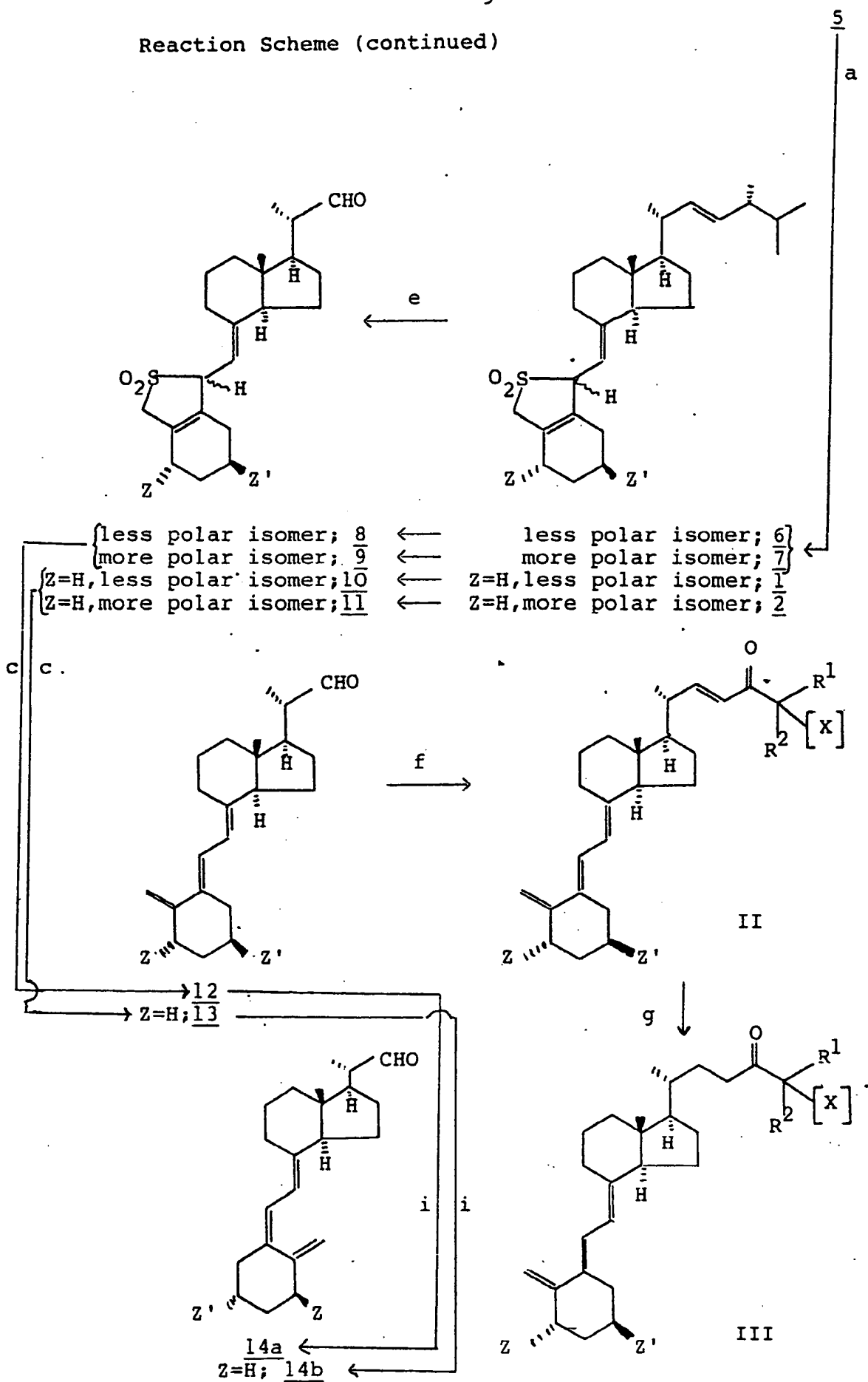
15 For the specific numbered compounds described in Table 2 and in the Preparations and Examples, Z' = t-BuMe₂SiO, and Z = Z' unless stated otherwise, which requires step "b" to be a tert-butyldimethylsilylation reaction e.g. with
20 t-BuMe₂SiCl - imidazole) and step "j" to be a de-tert-butyldimethylsilylation reaction (e.g. with n-Bu₄NF).

a. SO₂; b. Optional hydroxyl protection reaction; c. NaHCO₃ (boiling EtOH); d. SeO₂ - N-methylmorpholine N-oxide
25 (MeOH-CH₂Cl₂); e. (i) O₃ (ii) PPh₃; f. Side chain fragment D (see Table 1); g. 1,4-Reduction under suitable conditions with a selective reducing agent, e.g. Na₂S₂O₄ under phase transfer conditions; h. Formal source of "R³ ⊖" - when R³ = H; e.g. NaBH₄ or other reducing
30 agent; when R³ = alkyl, e.g. Grignard or other organo-metallic reagent. A radiolabel can be conveniently introduced at this stage by using a suitable source of radioactive R³ (e.g. for R³ = ³H or ¹⁴CH₃); i. hν - triplet sensitizer; j. Optional hydroxyl deprotection
35 reaction(s); k. Any necessary reaction (sequence) for converting [X] to X.

Reaction Scheme

contd ...

Reaction Scheme (continued)



Reaction Scheme (continued further)

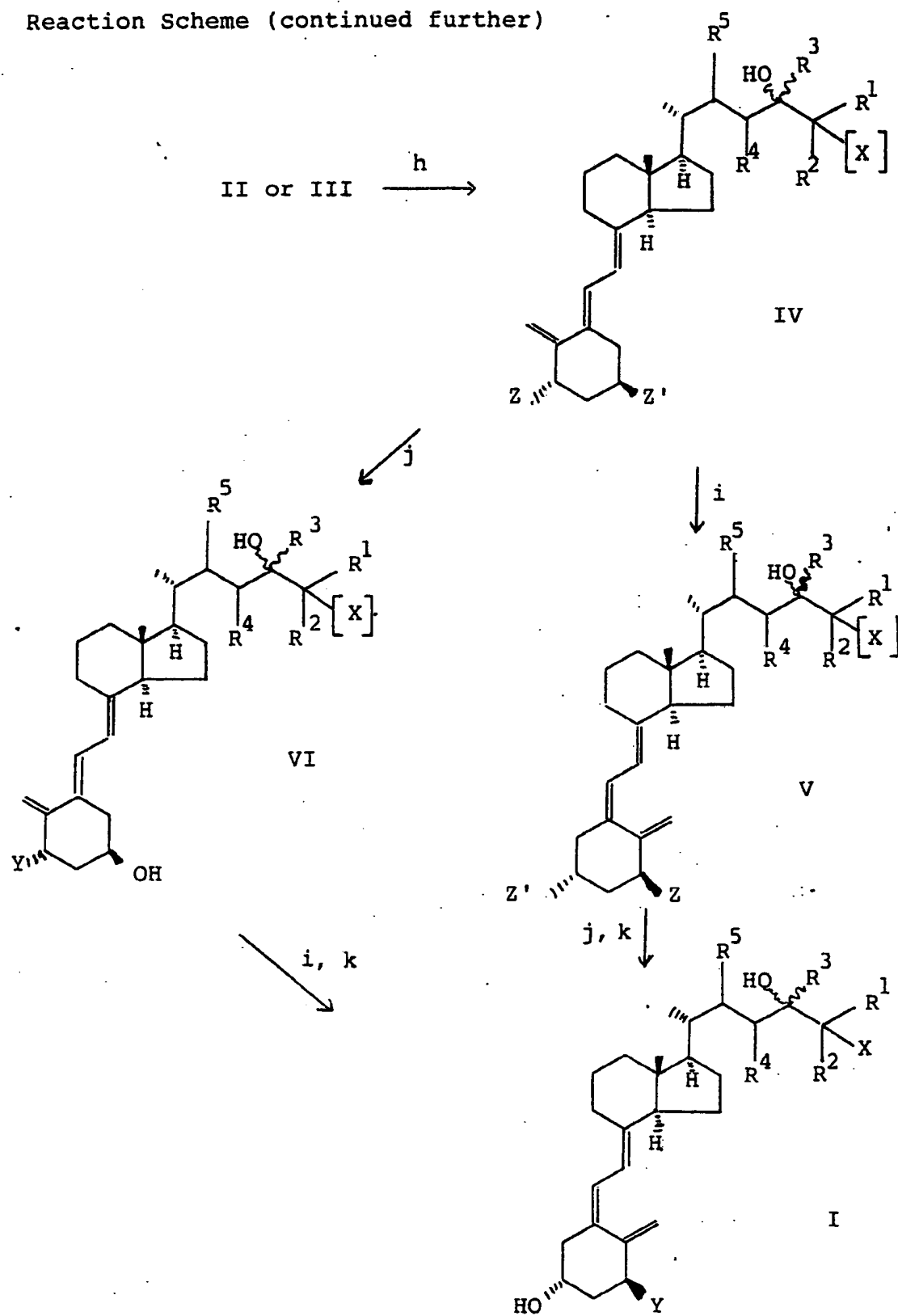


Table 2

Compounds Indicated on the Reaction Scheme and/or
Referred to by Number in the Preparations and Examples

5	Compound Number	Formula (Z' = t-BuMe ₂ SiO)						
		Y or Z	X or [X]	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
	15	II	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-	-	-
10	16	II	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₂ -	-	-	-
	17	II	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₄ -	-	-	-
	18	II	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₅ -	-	-	-
	19	II	t-BuMe ₂ SiO	CH ₃	CH ₃ CH ₃	-	-	-
15	20	II	t-BuMe ₂ SiO	-(CH=CH) ₂ -CH=	-	-	-	-
	21	III	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₂ -	-	-	-
	22 } 23 }	IV	H	H	-(CH ₂) ₂	H	bond	
20	24 } 25 }	IV	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₂ -	H	H H	
	26 } 27 }	IV	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₂ -	H	bond	
	28 } 29 }	IV	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₄ -	H	bond	
25	30 } 31 }	IV	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₅ -	H	bond	
	32 } 33 }	IV	t-BuMe ₂ SiO	CH ₃	CH ₃ CH ₃	H	bond	
	34 } 35 }	IV	t-BuMe ₂ SiO	-(CH=CH) ₂ -CH=	-	H	bond	
30	36 } 37 }	IV	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	bond	
	38 } 39 }	V	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₂ -	H	bond	
	40 } 41 }	V	H	H	-(CH ₂) ₂ -	H	bond	
35	42 } 43 }	V	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₄ -	H	bond	

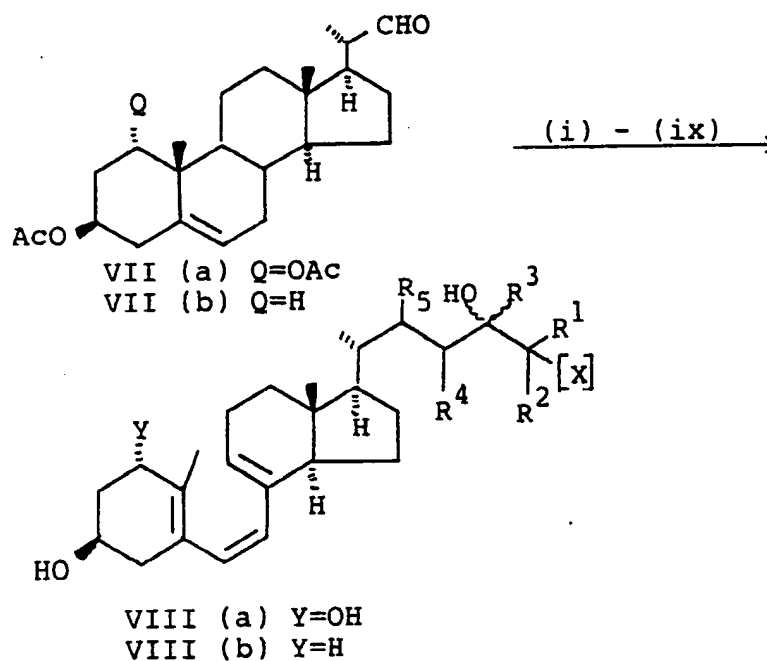
Table 2 continued

Compound Number	Formula (Z' = t-BuMe ₂ SiO)						
	Y or Z	X or [X]	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
44}	V	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₅ -	H	bond	
45}							
46}	V	t-BuMe ₂ SiO	CH ₃	CH ₃ CH ₃	H	bond	
47}							
48}	V	t-BuMe ₂ SiO	-(CH=CH) ₂ -CH=		H	bond	
49}							
50}	V	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₂ -	H	H H	
51}							
52}	V	t-BuMe ₂ SiO	H	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	bond	
53}							
54}	VI	OH	H	-(CH ₂) ₂ -	H	bond	
55}							
72}	VIII	OH	H	-(CH ₂) ₂ -	H	bond	
73}							
56}	I	H	H	-(CH ₂) ₂ -	H	bond	
57}							
58}	I	OH	H	-(CH ₂) ₂ -	H	bond	
59}							
60}	I	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	bond	
61}							
62}	I	OH	H	-(CH ₂) ₅ -	H	bond	
63}							
64}	I	OH	CH ₃	CH ₃ CH ₃	H	bond	
65}							
66}	I	OH	-(CH=CH) ₂ -CH=		H	bond	
67}							
68}	I	OH	H	-(CH ₂) ₂ -	H	H H	
69}							
70}	I	OH	H	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	bond	
71}							

Notes. (a) Where "bond" appears in the last column, the trans configuration of the 22,23-double bond is to be understood; (b) Each formula I, IV, V, VI and

VIII (and IX and XI, see later) represents two separate numbered compounds. These differ only in their absolute configuration at C-24. In the Preparations and Examples, no attempt has been made to identify these configurations, but it is clearly indicated which of the two isomers is concerned in relative terms by differentiating unambiguously between their physical and/or spectroscopic properties (when possible) and/or by correlation with a particular starting material.

The compounds I may also be synthesized from steroidal precursors. Such an approach is illustrated in the conversion of the compound VII(a) or VII(b) (both available from dinorcholenic acid acetate) into the "pre-vitamin" VIII(a) or VIII(b), respectively, as outlined below:-



- (i) Side Chain Fragment (D) (see text) (dimethyl sulphoxide, 100°C);
- (ii) N-bromosuccinimide (CCl₄, reflux);
- (iii)(a) Bu₄NBr, then (b) Bu₄NF (tetrahydrofuran (THF), 20°C);
- (iv) 4-Phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione (CHCl₃, 20°C);

- (v)* $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4/(\text{C}_{10}\text{H}_{21})_3\text{NMeCl}/\text{NaHCO}_3$ PhH- H_2O reflux);
 either (vi)⁺ $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ (THF - MeOH, 0°C) (for $\text{R}^3 = \text{H}$);
 or (vii)⁺ R^3MgBr or R^3Li (THF, -10°C) (for $\text{R}^3 = \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$;
 $n = 1-6$);
 5 (viii) LiAlH_4 (THF, reflux);
 (ix) Irradiation with medium-pressure Hg lamp
 through a Vycor filter (PhH-EtOH, 0°C)

* If step (v) is included, the compounds VIII having $\text{R}^5 = \text{R}^4 = \text{H}$ are produced; if step (v) is omitted, the compound VIII having $\text{R}^5, \text{R}^4 = \text{bond}$ (trans) are produced.

⁺ Chromatographic separation of C-24 epimers may be conveniently effected after stage (vi) or (vii).

15

The pre-vitamin VIII may be partially converted to the corresponding compound I by keeping in an inert solvent (e.g. ether, ethanol or benzene, or a mixture) at a temperature
 20 from about 0°C to 100°C, preferably from about 20°C to about 80°C until equilibrium is reached or until an acceptable, less complete, conversion has been achieved (e.g. from two weeks at 20°C to a few minutes at 80°C). This equilibration may also be performed on a hydroxy-protected derivative of VIII, such as an acylated or trialkylsilylated
 25 derivative to give the corresponding derivative of I which is converted to I by conventional deprotection reaction(s).

Implicit in the routes to the compound I illustrated heretofore is the key reaction establishing the 24-hydroxy
 30 group from a 24-oxo compound. The reactions exemplified all give rise to a mixture of diastereoisomers at this centre, which means that a separation step is required unless the particular compound I can be administered as a mixture. However, biological results have shown that of
 35 a pair of C-24 diastereoisomeric compounds I, one isomer is normally more active than the other. It is therefore

advantageous to increase the proportion of the intermediate having the C-24 configuration corresponding to the more active compound I. This is possible by using a diastereoselective organometallic reagent (for $R^3 = \text{alkyl}$) or reducing agent (for $R^3 = \text{H}$). Methodology for the latter, reductive, reaction especially is now highly developed, and is particularly well applicable to compounds in which the 22,23-double bond is present in the 24-oxo intermediate.

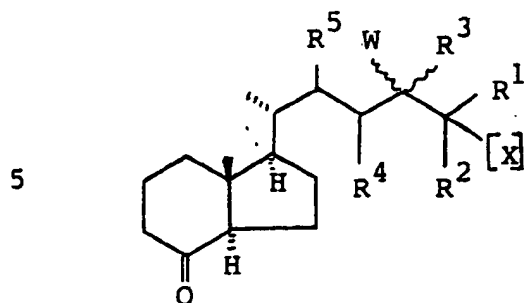
Thus, the proportion of for example either compound IV (see Reaction Scheme) in the mixture, obtained by reducing compound II or III, can be increased by the use of for example the one or the other antipode of a chiral reducing agent. Examples of this type of reaction are reviewed for example in "Asymmetric Synthesis", ed. J.D. Morrison, Academic Press, London, Volume 2, 1983.

An alternative practical approach to an efficient reduction process is to recycle the undesired C-24 isomer (either in essentially pure form or admixed with smaller amounts of the desired isomer) after separation of either essentially all or just some of the desired isomer. This recycling is achieved by a mild oxidation back to the 24-oxo compound. For example, either compound 26 or 27 (or a mixture) is readily reconverted to 16 by reaction with active manganese dioxide.

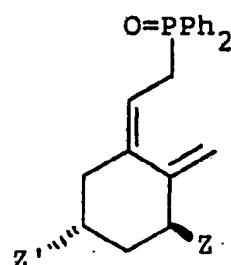
It should be noted however that a minor amount of the less active C-24 isomer of I in admixture with the more active isomer does not interfere with the efficacy of the formulated drug.

A second alternative synthesis of compound I is illustrated in the coupling of an optionally hydroxy-protected form of the "top-half" fragment IX of the molecule with the anion derived from the protected "bottom-half" fragment X to give XI, followed by conventional deprotection step(s) and any necessary modification of [X].

16



IX

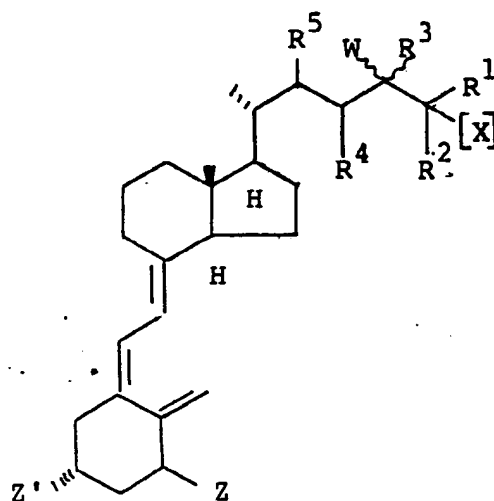


X

10

15

20



XI

In formulae IX, X and XI, Z' is protected OH, e.g. t-BuSiMe₂O; Z is either H or protected OH, e.g. t-BuSiMe₂O; W is either OH or protected OH, e.g. t-BuSiMe₂O; and [X] is either X of formula I or a group which can be converted to X.

The present compounds are intended for use in pharmaceutical compositions which are useful in the treatment of human and veterinary disorders which, as mentioned above, are characterized by abnormal cell-proliferation and/or differentiation.

The amount required of a compound of formula I (hereinafter referred to as the active ingredient) for therapeutic effect will, of course, vary both with the particular compound, the route of administration and the mammal under treatment. The compounds of the invention can be administered

by the parenteral, enteral or topical routes. They are well absorbed when given enterally and this is the preferred form of administration in the treatment of systemic disorders.

In the treatment of dermatological disorders like psoriasis, topical forms like ointments, creams or lotions are preferred. In the treatment of systemic disorders daily doses of from 1-1000 μg , preferably from 2-250 μg , of a compound of formula I are administered. In the topical treatment of dermatological disorders, ointments, creams or lotions containing from 1-1000 $\mu\text{g/g}$, and preferably from 10-500 $\mu\text{g/g}$, of a compound of formula I are administered. The oral compositions are formulated, preferably as tablets, capsules, or drops, containing from 0.5-500 μg , preferably from 1-250 μg , of a compound of formula I, per dosage unit.

While it is possible for an active ingredient to be administered alone as the raw chemical, it is preferable to present it as a pharmaceutical formulation. Conveniently, the active ingredient comprises from 1 ppm to 0.1% by weight of the formulation.

By the term "dosage unit" is meant a unitary, i.e. a single dose which is capable of being administered to a patient, and which may be readily handled and packed, remaining as a physically and chemically stable unit dose comprising either the active material as such or a mixture of it with solid or liquid pharmaceutical diluents or carriers.

The formulations, both for veterinary and for human medical use, of the present invention comprise an active ingredient in association with a pharmaceutically acceptable carrier therefor and optionally other therapeutic ingredient(s). The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulations and not deleterious to the recipient thereof.

The formulations include e.g. those in a form suitable for oral, rectal, parenteral (including subcutaneous, intramuscular and intravenous), and topical administration.

The formulations may conveniently be presented in

dosage unit form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing the active ingredient into association with a liquid carrier or a finely divided solid carrier or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be in the form of discrete units as capsules, sachets, tablets or lozenges, each containing a predetermined amount of the active ingredient; in the form of a powder or granules; in the form of a solution or a suspension in an aqueous liquid or non-aqueous liquid; or in the form of an oil-in-water emulsion or a water-in-oil emulsion. The active ingredient may also be administered in the form of a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compressing or moulding the active ingredient optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing, in a suitable machine, the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, surface active or dispersing agent. Moulded tablets may be made by moulding, in a suitable machine, a mixture of the powdered active ingredient and a suitable carrier moistened with an inert liquid diluent.

Formulations for rectal administration may be in the form of a suppository incorporating the active ingredient and a carrier such as cocoa butter, or in the form of an enema.

Formulations suitable for parenteral administration conveniently comprise a sterile oily or aqueous preparation of the active ingredient which is preferably isotonic with the blood of the recipient.

Formulations suitable for topical administration include liquid or semi-liquid preparations such as liniments,

lotions, applications; oil-in-water or water-in-oil emulsions such as creams, ointments or pastes; or solutions or suspensions such as drops.

In addition to the aforementioned ingredients, the formulations of this invention may include one or more
5 additional ingredients such as diluents, buffers, flavouring agents, binders, surface active agents, thickeners, lubricants, preservatives, e.g. methyl hydroxybenzoate (including anti-oxidants), emulsifying agents and the like.

The compositions may further contain other therapeut-
10 ically active compounds usually applied in the treatment of the above mentioned pathological conditions.

The invention will now be further described in the following non-limiting Preparations and Examples:

15

20

25

30

35

Preparations and Examples. General.

The compounds referred to in the Preparations and Examples are to be identified by number (Compounds 15-73 via Table 2) with the corresponding formulae in the Reaction Scheme or elsewhere in which $Z' = t\text{-BuMe}_2\text{SiO}$, and $Z = Z'$ unless otherwise stated.

For the cognate Preparations and Examples, only differences in the procedure and the new data are noted.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck plates pre-coated with silica gel 60 F₂₅₄. The approximate R_f values quoted are only meant to be used for distinction in relative terms between pairs of isomers. Analytical high-performance liquid chromatography was performed on Lichrosorb Si 60 normal phase column (4 mm i.d. x 25 cm) at a flow rate of 3.5 ml/min. with 2% methanol in dichloromethane as eluant. The quoted retention times, T_R, are used only for distinction in relative terms between pairs of isomers, and are not necessarily exactly reproducible. Nuclear magnetic resonance (NMR) (δ) spectra were run at 100 MHz for solutions in CDCl₃ using either TMS ($\delta = 0$) or CHCl₃ ($\delta = 7.25$) as internal standard. Coupling constants are given in Hertz and are approximated to the nearest unit. Mass spectra (m/z) were run at 70 eV and only the highest mass signal and base peak are quoted. Organic solutions were dried over dried magnesium sulphate.

Preparation 1. Compound 5 (via Compounds 1 and/or 2, 3, and 4)

Vitamin D₂ (12.5 g) was dissolved in liquid SO₂ (50 ml) and the mixture stirred under reflux for 30 min. The SO₂ was distilled off, and the residue was dried in vacuo to give a foam. This was dissolved in N,N-dimethylformamide (100 ml), and imidazole (4.5 g) and tert-butyl-dimethylsilyl chloride (5 g) were added. The mixture was stirred under N₂ for 90 min. and then partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was

washed with water, dried and concentrated to give a mixture of 1 and 2 as a crystalline solid which was triturated with ethanol, filtered off, and dried in vacuo.

[A portion of the mixture was separated by chromatography (silica; 30% ether in petroleum ether as eluant) to give pure 1, less polar isomer, needles (from dichloromethane-ethanol), δ 0.06 (6 H, s), 0.67 (3 H, s), 0.88 (9 H, s), 1.03 (3 H, d, J 7Hz), 3.64 (2 H, broad s), 4.0 (1 H, m), 4.4-4.8 (2 H, 2 broad d, J 10 Hz) and 5.2 (2 H, m); m/z 510 $M^+ - SO_2$) and 119, and pure 2, more polar isomer, needles (from dichloromethane-ethanol); δ 0.06 (6 H, s), 0.58 (3 H, s), 0.88 (9 H, s), 1.03 (3 H, d, J 7Hz), 3.65 (2 H, broad s), 3.95 (1 H, m), 4.5-4.9 (2 H, 2 broad d, J 10 Hz), and 5.2 (2 H, m); m/z 510 ($M^+ - SO_2$) and 119]

The product (the pure isomers can also be used separately) was suspended in 96% ethanol (250 ml) and sodium hydrogen carbonate (20 g) added. The stirred mixture was heated under reflux for 100 min under N_2 , cooled, partially concentrated in vacuo, and partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water, dried and concentrated to give 3, δ 0.07 (6 H, s), 0.57 (3 H, s), 0.88 (9 H, s), 1.02 (3 H, d, J 6 Hz), 3.85 (1 H, m), 4.64 (1 H, broad s), 4.91 (1 H, broad s), 5.2 (2 H, m), 5.85 (1 H, d, J 11 Hz), and 6.47 (1 H, d, J 11 Hz).

This was dissolved in dichloromethane (160 ml) containing dried N-methyl morpholine N-oxide (15 g). The stirred solution was heated under reflux under N_2 and a solution of selenium dioxide (3 g) in methanol (160 ml) was added rapidly. Heating under reflux was continued for 50 min. before the reaction mixture was cooled, diluted with more dichloromethane, washed with water, dried and concentrated to give 4, of sufficient purity for use in the next stage. [An analytical sample was obtained after chromatography (silica gel; 15% ether in petroleum ether as eluant), λ_{max} (EtOH) 270 nm; δ 0.07 (6 H, s), 0.57

(3 H, s), 0.87 (9 H, s), 1.02 (3 H, d, J 7 Hz), 4.2 (1 H, m), 4.5 (1 H, m), 4.94 (1 H, broad s), 5.06 (1 H, broad s), 5.2 (2 H, m), 5.86 (1 H, d, J 11 Hz), and 6.51 (1 H, d, J 11 Hz).]

5 This was dissolved in N,N-dimethylformamide (80 ml), and imidazole (3.8 g) and tert-butyldimethylsilyl chloride (4.5 g) was added. The mixture was stirred under N₂ for 90 min. and then partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water,
10 dried and concentrated to give a crystalline solid which was purified by chromatography on silica (eluting with 2% ether in petroleum ether) followed by recrystallisation from ether-ethanol to give 5 as colourless needles, λ_{max} (EtOH) 270 nm; δ 0.07 (12 H, s), 0.57 (3 H, s), 0.88 (9 H, s), 0.91 (9 H, s), 1.03 (3 H, d, J 7), 4.22 (1 H, broad s);
15 4.54 (1 H, broad dd, J 5 and 9 Hz), 4.97 (2 H, m), 5.20 (2 H, m), 5.82 (1 H, d, J 11 Hz), and 6.47 (1 H, d, J 11 Hz); m/z 640 (M⁺) and 248.

20 Preparation 2: Compounds 6 and 7

5 (4.0 g) was dissolved in diethyl ether (10 ml) and liquid SO₂ (50 ml) and the mixture was stirred under reflux for 30 min. The SO₂ and ether were distilled off, and the residue was dried in vacuo to give white needles,
25 showing two spots on thin layer chromatography (silica; 10% ether in petroleum ether as eluant) corresponding to 6 (Rf ca. 0.25) and 7 (Rf ca. 0.1). (Found: C, 67.97; H, 10.26; S, 4.37. C₄₀H₇₂O₄Si₂ requires C, 68.12; H, 10.29; S, 4.55%); ν_{max} (CHCl₃) 1310 and 1160 cm⁻¹; δ 0.05
30 (12 H, broad s), 0.57 and 0.65 (3 H, 2 s), 0.87 (9 H, s), 0.88 (9 H, s), 3.4-4.1 (2 H, broad ABq, J 16 Hz), 4.17 (1 H, m), 4.35 (1 H, m) 4.7 (2 H, m) and 5.2 (2 H, m). Pure 6 and 7 were separated from a sample of the mixture by chromatography (silica; 20% ether in petroleum ether
35 as eluant): 6, δ 0.65 (3 H, s) and 4.67 (2 H, m); 7, δ 0.57 (3 H, s) and 4.5-4.9 (2 H, 2 br d, J 10).

Preparation 3: Compounds 8 and 9

The mixture of 6 and 7 from Preparation 2 (4.4 g) was dissolved in dichloromethane (120 ml) and methanol (40 ml). The stirred solution was cooled to -60°C and treated with ozonised oxygen until TLC showed essentially complete consumption of starting materials. The solution was then purged with N₂ and triphenyl phosphine (2.5 g) was added. After warming slowly to room temperature, the reaction mixture was diluted with more dichloromethane, washed with water, dried and concentrated. The residue was purified by chromatography (silica gel; 30% ether in petroleum ether as eluant). 8 and 9 can be collected separately or, more conveniently, as a mixture, which crystallises and was used directly in Preparation 6. The data refer to the separated isomers. First eluted was 8, obtained as white needles; ν_{\max} (CHCl₃) 1720 (aldehyde), 1310 and 1160 cm⁻¹; δ 0.06 (12 H, broad s), 0.70 (3 H, s), 0.87 and 0.88 (18 H, 2 s), 1.13 (3 H, d, J 7 Hz), 3.45-4.1 (2 H, broad AB q, J 16 Hz), 4.2 (1 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.7 (2 H, m), and 9.58 (1 H, d, J 3 Hz). Second eluted was 9, ν_{\max} (CHCl₃) 1720 (aldehyde), 1310 and 1160 cm⁻¹; δ 0.07 (12 H, broad s), 0.61 (3 H, s), 0.88 and 0.89 (18 H, 2 H), 1.14 (3 H, d, J 7 Hz), 3.45-4.1 (2 H, broad AB q, J 16 Hz), 4.15 (1 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.5-4.95 (2 H, 2 broad d, J 10 Hz), and 9.57 (1 H, d, J 3 Hz). It should be noted that the use of the pure isomers 6 and 7 separately as starting materials in this Preparation gives respectively 8 and 9 free from the other isomer.

Preparation 4: Compound 10

The use of compound 1 (from Preparation 1) (3.6 g) as starting material instead of 6 and/or 7 in Preparation 3, but using 50% ether in petroleum ether as eluant for the chromatography step, gave 10, δ 0.04 (6 H, br s),

0.70 (3 H, s), 0.86 (9 H, s), 1.13 (3 H, d, J 7), 3.63 (2 H, br s), 4.0 (1 H, m), 4.4-4.85 (2 H, 2 br, d, J 10) and 9.58 (1 H, d, J 3).

5 Preparation 5: Compound 11

The use of compound 2 (from Preparation 1) (3.5 g) as starting material instead of 6 and/or 7 in Preparation 3, but using 50% ether in petroleum ether as eluant for the chromatography step, gave 11, δ 0.04 (6 H, br s),
10 0.60 (3 H, s), 0.87 (9 H, s), 1.14 (3 H, d, J 7), 3.65 (2 H, br s), 4.0 (1 H, m), 4.5-4.95 (2 H, 2 br d, J 10) and 9.56 (1 H, d, J 3).

Preparation 6: Compound 12

15 The mixture of 8 and 9 from Preparation 3 (the pure isomers may also be used separately, but there is no advantage in separating them since both give 12 on elimination of SO₂) (1.12 g) was suspended in 96% ethanol (50 ml) and sodium hydrogen carbonate (2 g) added. The stirred
20 mixture was heated under reflux under N₂ for 100 min., cooled, partially concentrated in vacuo, and partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water, dried, and concentrated to give 12 of sufficient purity for subsequent use. An analytical
25 sample was obtained after chromatography (silica gel; 5% ether in petroleum ether as eluant) and crystallization from ethanol; needles, m.p. 113-5°C; λ_{\max} (EtOH) 270 nm; ν_{\max} (CHCl₃) 1720 cm⁻¹ (aldehyde); δ 0.08 (12 H, s), 0.61 (3 H, s), 0.88 and 0.92 (18 H, 2 s) 1.16 (3 H, d, J 7 Hz), 4.2 (1 H, m), 4.5 (1 H, m), 4.98 (2 H, m), 5.85 (1 H, d, J 11 Hz), 6.46 (1 H, d, J 11 Hz), and 9.60 (1 H, d, J 3
30 Hz), m/z 572 (M⁺) and 248.

Preparation 7: Compound 13

The use of compound 10 or 11 (or a mixture) (0.9 g) as starting material instead of 8 and/or 9 in Preparation 6 gave 13, δ 0.06 (6 H, s), 0.61 (3 H, s), 0.88 (9 H, s),
5 1.14 (3 H, d, J 7), 3.85 (1 H, m), 4.65 (1 H, br s), 4.91 (1 H, br s), 5.88 (1 H, d, J 11), 6.48 (1 H, d, J 11), and 9.59 (1 H, d, J 3).

Preparation 8: Bromoacetylcyclopropane (B(i))

10 To a stirred, ice-cooled solution of acetylcyclopropane (A(i)) (22 g) in methanol (150 ml) was added bromine (40 g) at such a rate that the temperature was maintained below 20°C. Stirring was then continued at room temperature for 30 min. before water (75 ml) was added. After a
15 further 15 min. the mixture was diluted with water (225 ml) and extracted with ether. The ether extracts were washed with saturated sodium carbonate solution, water, and dried. After removing the solvent in vacuo, the residue was distilled to give B(i), b.p. 71-73°C/13 mmHg,
20 δ 0.9-1.3 (4 H, m), 2.05-2.35 (1 H, m) and 4.02 (2 H, s).

Preparation 9: Cyclopropylcarbonylmethyltriphenylphosphonium bromide (C(i))

Starting material (B(i)), and triphenylphosphine
25 were mixed in equimolar amounts and allowed to react spontaneously. The resulting solid cake was dissolved in dichloromethane and treated with ether to precipitate pure C(i) as colourless needles, m.p. 204-205°C, δ 1.02 (4 H, m), 2.75 (1 H, m), 5.89 (2 H, d, J 12 Hz), and 7.45-8.0
30 (15 H, m).

Preparation 10: Cyclopentylcarbonylmethyltriphenylphosphonium bromide (C(ii))

Method: as Preparation 9; starting material: bromo-
35 acetylcyclopentane (B(ii)).

Preparation 11: Cyclohexylcarbonylmethyltriphenylphosphonium bromide (C(iii)).

Method: as Preparation 9; Starting material: Bromoacetylcyclohexane (B(iii)); Data: m.p. 244-7°C.

5 Preparation 12: Pivaloylmethyltriphenylphosphonium bromide (C(iv)).

Method: as Preparation 9; Starting material: Bromomethyl tert-butyl ketone (B(iv)); Data: m.p. 234-7°C.

10 Preparation 13: Phenacylmethyltriphenylphosphonium bromide (C(v)).

Method: as Preparation 9; Starting material: phenacyl bromide (B(v)); Modification: B(v) and triphenylphosphine were predissolved and combined in toluene solution with stirring. After the spontaneous reaction, C(v) was filtered off and washed with ether; Data: m.p. > 260°C.

15

20 Preparation 14: Cyclopropylcarbonylmethylenetriphenylphosphorane (D(i)).

Starting material (C(i)) (3 g) was dissolved in dichloromethane (30 ml), and the solution was extracted with sodium hydroxide solution (2 N, 20 ml). The organic layer was washed with water, dried and concentrated in vacuo to give a product which was purified by recrystallisation from dichloromethane-acetone to give D(i) as needles, m.p. 181-182°C, δ 0.60 (2 H, m), 0.85 (2 H, m), 1.75 (1 H, m), 3.77 (1 H, br d, J 26) and 7.1-7.8 (15 H, m).

25

30 Preparation 15: Cyclopentylcarbonylmethylenetriphenylphosphorane (D(ii)).

Method: as Preparation 14; Starting material: C(ii); Data: m.p. 159-60°C, δ 1.3-2.0 (8 H, m), 2.75 (1 H, m), 3.7 (1 H, d, J 27) and 7.2-7.8 (15 H, m).

35

Preparation 16: Cyclohexylcarbonylmethylenetri-
phenylphosphorane (D(iii)).

Method: as Preparation 14; Starting material:
C(iii); Data: m.p. 159-61°C, δ 1.0-2.45 (11 H, m), 3.65
5 (1 H, m), and 7.2-7.9 (15 H, m).

Preparation 17: Pivaloylmethylenetriphenylphos-
phorane (D(iv)).

Method: as Preparation 14; Starting material:
C(iv); Data: m.p. 182-3°C, δ 1.20 (9H, s), 3.78 (1 H,
10 d, J 27) and 7.2-7.8 (15 H, m).

Preparation 18: Phenacylmethylenetriphenylphos-
phorane (D(v)).

Method: as Preparation 14; Starting material: C(v);
15 Modification: recrystallisation from dichloromethane-ether;
Data: m.p. 183-4°C, δ 4.41 (1 H, d, J 25) and 7.2-8.0 (20 H, m).

Preparation 19: Compound 16.

A solution stirred under N₂ of the aldehyde 12
20 (0.93 g) and the phosphorane D(i) (1 g) in dimethyl sul-
phoxide (20 ml) was heated at 95°C for 90 min. then 105°C
for 120 min. After cooling, the reaction solution was
partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl
acetate layer was washed with water, dried, and concen-
25 trated in vacuo to give a residue which was purified by
chromatography (silica gel; 10% ether in petroleum ether
as eluant) to give 16, colourless plates (from ether-
methanol), m.p. 122-123°C; λ_{\max} (EtOH) 270 nm, δ 0.06
(12 H, s), 0.59 (3 H, s), 0.87 and 0.90 (18 H, 2 s),
30 1.13 (3 H, d, J 7), 4.2 (1 H, m), 4.5 (1 H, m), 4.96
(2 H, m), 5.8 (1 H, d, J 11 Hz), 6.14 (1 H, d, J 16 Hz),
6.45 (1 H, d, J 11 Hz), and 6.78 (1 H, dd, J 9 and 16 Hz);
m/z 638 (M⁺) and 248.

Preparation 20: Compound 15.

Method: as Preparation 19; Aldehyde: 13 (1.06 g);
Phosphorane: D(i) (1.64 g); Data: δ 0.06 (6 H, s), 0.60
(3 H, s), 0.88 (9 H, s), 1.13 (3 H, d, J 7), 3.85 (1 H,
5 m), 4.65 (1 H, br s), 4.92 (1 H, br s), 5.85 (1 H, d, J
11), 6.14 (1 H, d, J 16), 6.47 (1 H, d, J 11) and 6.78
(1 H, dd, J 9 and 16).

Preparation 21: Compound 17.

10 Method: as Preparation 19; Aldehyde: 12 (1.62 g);
Phosphorane: D(ii) (2.60 g); Reaction conditions: 16 h
at 110°C; Chromatography eluant: 5% ethyl acetate in pe-
troleum ether; Data: δ 0.06 (12 H, s), 0.58 (3 H, s),
0.87 and 0.90 (each 9 H, s), 1.1 (3 H, d, J 7), 4.2 (1 H,
15 m), 4.5 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.81 (1 H, d, J 11) 6.44
(1 H, d, J 11) and 6.79 (1 H, dd, J 9 and 15).

Preparation 22: Compound 18.

Method: as Preparation 19; Aldehyde: 12 (1.0 g);
20 Phosphorane: D(iii) (1.3 g); Reaction conditions: 4 h
at 100°C followed by 2 h at 110°C; Chromatography elu-
ant: 5% ethyl acetate in petroleum ether; Data: δ 0.06
(12 H, s), 0.58 (3 H, s), 0.87 and 0.90 (each 9 H, s),
1.1 (3 H, d, J 7), 4.2 (1 H, m), 4.5 (1 H, m), 4.96 (2 H,
25 m), 5.81 (1 H, d, J 11), 6.44 (1 H, d, J 11) and 6.79
(1 H, dd, J 9 and 15).

Preparation 23: Compound 19.

Method: as Preparation 19; Aldehyde: 12 (1.1 g);
30 Phosphorane: D(iv) (2.1 g); Reaction conditions: 16 h at
110°C; Chromatography eluant: 5% ether in petroleum ether;
Data: δ 0.06 (12 H, s), 0.58 (3 H, s), 0.87 and 0.90 (each
9 H, s), 1.10 (3 H, d, J 7), 1.15 (9 H, s), 4.2 (1 H, m),
4.52 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.81 (1 H, d, J 11), 6.40
35 (1 H, d, J 15), 6.44 (1 H, d, J 11), and 6.80 (1 H, dd, J 9
and 15).

Preparation 24: Compound 20.

Method: as Preparation 19; Aldehyde: 12 (0.96 g); Phosphorane: D(v) (1.86 g); Reaction conditions: 16 h at 110°C; Chromatography eluant: 5% ether in petroleum ether;
5 Data: δ 0.07 (12 H, s), 0.56 (3 H, s), 0.87 and 0.90 (each 9 H, s), 1.17 (3 H, d, J 7), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.97 (2 H, m), 5.82 (1 H, d, J 11), 6.45 (1 H, d, J 11), 6.87 (2 H, m), 7.5 (3 H, m) and 7.9 (2 H, m).

10 Preparation 25: Compound 21.

A mixture of 16 (200 mg), sodium hydrogen carbonate (0.5 g), sodium dithionite ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) (0.5 g), and methyltri-decylammonium chloride (0.05 g) in toluene (10 ml) and water (10 ml) under nitrogen was stirred vigorously at 80°C for
15 1 h and then 85°C for 30 min. After cooling, the reaction mixture was partitioned between ether and water, and the organic layer was washed with water, dried and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silica gel (eluant: 10% ether in petroleum ether) to give 21,
20 colorless plates (from ether-methanol); m.p. 93-94°C, ν_{max} 1700 cm^{-1} ; δ 0.06 (12 H, s), 0.55 (3 H, s), 0.87 and 0.90 (each 9 H, s), 4.2 (1 H, m), 4.5 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.82 (1 H, d, J 11) and 6.45 (1 H, d, J 11); m/z 640 (M^+) and 248.

25

Preparation 26: Compounds 24 and 25.

An ice-cooled, stirred solution of 21 (225 mg) in tetrahydrofuran (3 ml) was diluted with methanol (8 ml) and treated with sodium borohydride (140 mg) portionwise over
30 5 min. After a further 10 minutes, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water, dried, and concentrated in vacuo. The residue was crystallised from ether-methanol to give 24 and 25 as needles. 24 and 25 have es-
35 sentially superimposable NMR-spectra:

δ 0.06 (12 H, s), 0.15-0.65 (4 H, m), 0.55 (3 H, s), 0.86 and 0.90 (each 9 H, s), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.81 (1 H, d, J 11.5) and 6.46 (1 H, d, J 11.5).

5 Preparation 27: Compounds 26 and 27.

To an ice-cooled, stirred solution of starting material 16 (100 mg) in tetrahydrofuran (10 ml) under nitrogen was added sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride (70% solution in toluene) dropwise until TLC showed essentially
10 complete consumption of starting material. The reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate and sodium hydroxide solution (1 N), and the organic layer was washed with water, dried, and concentrated. The residue was purified by chromatography (silica gel; 10% ethyl acetate in petroleum ether as eluant) to give the title compounds. First
15 eluted isomer was 26, δ 0.06 (12 H, s), 0.15-0.65 (4 H, m), 0.57 (3 H, s), 0.87 and 0.90 (18 H, 2 s), 1.05 (3 H, d, J 7 Hz), 3.45 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.51 (2 H, m), 5.82 (1 H, d, J 11 Hz) and 6.47 (1 H, d,
20 J 11 Hz). This was followed by the more polar isomer 27, δ 0.06 (12 H, s), 0.15-0.65 (4 H, m), 0.57 (3 H, s), 0.87 and 0.90 (18 H, 2 s), 1.05 (3 H, d, J 7 Hz), 3.45 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.47 (2 H, m), 5.82 (1 H, d, J 11 Hz) and 6.47 (1 H, d, J 11 Hz). [It is
25 notable that a characteristic difference in the position and pattern of the two proton multiplet δ ca. 5.5 in the NMR spectra is observed for each of the pairs of 24-epimers 26/27, 38/39, 54/55 and 58/59.] 26 and 27 were each obtained as needles from petroleum ether-methanol, m.p. 117-
30 118°C and 122-123°C, respectively.

Preparation 28: Compounds 26 and 27 (alternative method).

An ice-cooled, stirred solution of starting material
35 16 (0.82 g) in tetrahydrofuran (1 ml) was diluted with 0.4 N

CeCl₃·6H₂O in methanol (4 ml) and further with methanol (2 ml), and treated with sodium borohydride (0.15 g), portionwise over 5 min. After a further 10 min., the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water and the organic layer was washed with water, dried, and concentrated in vacuo. The residue was purified as described in Preparation 27, to give separately crystalline 26 and 27.

Preparation 29: Compounds 22 and 23.

10 Method: as Preparation 27; Starting material: 15;
Data: 22 (less polar isomer), δ 0.07 (6 H, s), 0.57 (3 H, s),
0.15-0.65 (4 H, m), 0.88 (9 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.45
(1 H, m), 3.85 (1 H, m), 4.64 (1 H, broad s), 4.91 (1 H,
broad s), 5.50 (2 H, m), 5.85 (1 H, d, J 11) and 6.47 (1 H, d,
15 J 11); 23 (more polar isomer), δ 0.07 (6 H, s), 0.57 (3 H, s),
0.15-0.65 (4 H, m), 0.88 (9 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.45
(1 H, m), 3.85 (1 H, m), 4.64 (1 H, broad s), 4.91 (1 H, broad
s), 5.46 (2 H, m), 5.85 (1 H, d J 11) and 6.47 (1 H, d, J 11).

20 Preparation 30: Compounds 28 and 29.

Method as Preparation 28; Starting material: 17
(0.65 g); Data: 28 (less polar isomer); needles (from ether-
methanol); δ 0.06 (12 H, s), 0.56 (3 H, s), 0.87 and 0.90
(each 9 H, s), 1.04 (3 H, d, J 7), 3.81 (1 H, m), 4.2 (1 H,
25 m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.46 (2 H, m), 5.82 (1 H,
d, J 11) and 6.45 (1 H, d, J 11); 29 (more polar isomer);
needles (from ether-methanol); δ 0.06 (12 H, s), 0.56 (3 H,
s), 0.87 and 0.90 (each 9 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.78
(1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.42
30 (2 H, m), 5.82 (1 H, d, J 11) and 6.45 (1 H, d, J 11).

Preparation 31: Compounds 30 and 31.

Method: as Preparation 28; Starting material: 18
(0.6 g); Data: 30 (less polar isomer); Needles (from me-
35 thanol), m.p. 107-108°C; δ 0.06 (12 H, s), 0.56 (3 H, s),
0.87 and 0.90 (each 9 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.75 (1 H,

m), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.44 (2 H, m), 5.81 (1 H, d, J 11) and 6.45 (1 H, d, J 11); 31 (more polar isomer); needles (from methanol), m.p. 85-86°C; δ 0.06 (12 H, s), 0.56 (3 H, s), 0.87 and 0.90 (each 9 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.73 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.41 (2 H, m), 5.81 (1 H, d, J 11), and 6.45 (1 H, d, J 11).

Preparation 32: Compounds 32 and 33.

10 Method: as Preparation 28; Starting material: 19 (0.5 g); Data: 32 (less polar isomer); needles (from methanol); δ 0.06 (12 H, s), 0.57 (3 H, s), 0.87 (9 H, s), 0.90 (18 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.7 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.48 (2 H, m), 5.82 (1 H, d, J 11) and 6.45 (1 H, d, J 11); 33 (more polar isomer); needles (from methanol); δ 0.06 (12 H, s), 0.57 (3 H, s), 0.87 (9 H, s), 0.90 (18 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.65 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.45 (2 H, m), 5.82 (1 H, d, J 11) and 6.45 (1 H, d, J 11).

20

Preparation 33: Compounds 34 and 35.

Method: as Preparation 28; Starting material: 20 (197 mg); Modification: only 2 ml of CeCl_3 solution used; Data: 34 (less polar isomer); δ 0.06 (12 H, s), 0.57 (3 H, s), 0.87 and 0.91 (each 9 H, s), 1.06 (3 H, d, J 7), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.16 (1 H, m), 5.63 (2 H, m), 5.81 (1 H, d, J 11), 6.46 (1 H, d, J 11) and 7.34 (5 H, m); 35 (more polar isomer); δ 0.06 (12 H, s), 0.55 (3 H, s), 0.87 and 0.91 (each 9 H, s), 1.08 (3 H, d, J 7), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.16 (1 H, m), 5.61 (2 H, m), 5.81 (1 H, d, J 11), 6.46 (1 H, d, J 11) and 7.34 (5 H, m).

30

Preparation 34: Compounds 36 and 37.

35 A stirred solution of 16 (146 mg) in tetrahydrofuran (4 ml) under nitrogen was cooled to about -20°C and treated

dropwise with methyl-lithium (ca. 1 M solution in ether) until TLC showed essentially complete consumption of starting material. The reaction mixture was then partitioned between ether and water and the organic layer was washed
5 with water, dried, and concentrated. The residue was crystallised from ether-methanol containing a trace of triethylamine to give 36 and 37 as needles. Compounds 36 and 37 have essentially superimposable NMR spectra: δ 0.06 (12 H, s), 0.15-0.65 (4 H, m), 0.56 (3 H, s), 0.87 and 0.90 (each
10 9 H, s), 1.03 (3 H, d, J 7), 1.27 (3 H, s), 4.2 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.96 (2 H, m), 5.31 (1 H, d, J 16), 5.54 (1 H, dd, J 7, 16), 5.81 (1 H, d, J 11) and 6.46 (1 H, d, J 11).

15 Preparation 35: Compound 16 (from recycling of 26 and 27).

A solution of either 26, 27, or a mixture of these two compounds (0.5 g) in dichloromethane (30 ml) was stirred under nitrogen at room temperature with active manganese
20 dioxide (4.0 g) for 6 h. The reaction mixture was filtered, concentrated and the residue purified as in Preparation 19 to give crystalline 16.

Preparation 36: Compound 38.

25 A solution of starting material 26 (21 mg), anthracene (4 mg) and triethylamine (1 drop) in toluene (5 ml) under N₂ in a Pyrex flask was irradiated with light from a high pressure ultra-violet lamp, type TQ 150Z2 (Hanau) at room temperature for 100 min. The solution was filtered, concen-
30 trated in vacuo and the residue purified by chromatography (silica gel; 15% ethyl acetate in petroleum ether as eluant) to give 38, δ 0.06 (12 H, s), 0.15-0.65 (4 H, m), 0.55 (3 H, s), 0.88 (18 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7 Hz), 3.5 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.85 (1 H, m), 5.17 (1 H, m), 5.50
35 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12 Hz) and 6.24 (1 H, d, J 12 Hz).

It should be noted that in the eluant system specified above, 38 is less polar than and distinguishable on TLC from 39.

Preparations 37-51: Compounds 39 - 53.

5 Using the method of Preparation 36, the following starting materials IV (20-30 mg) were converted to the corresponding products V, which were each purified by chromatography using the eluant system specified (the entry in the 'Eluant' column indicates the percentage of the more polar
10 component of either an ethyl acetate (EtOAc) or ether (Et₂O) in petroleum ether mixture):-

Preparation	V	IV	Eluant	Data (for V)
15	37	<u>39</u>	<u>27</u>	15% EtOAc
				δ 0.06 (12 H, s), 0.15-0.65 (4 H, m), 0.55 (3 H, s), 0.88 (18 H, s), 1.05 (3H, d, J 7), 3.45 (1 H, m), 4.2 (1H, m), 4.35 (1 H, m), 4.85 (1H, m), 5.17 (1 H, m), 5.46 (2H, m), 5.99 (1 H, d, J 12) and 6.24 (1 H, d, J 12).
20				
	38	<u>40</u>	<u>22</u>	15% EtOAc
25				δ 0.06 (6 H, s), 0.15-0.65 (4 H, m), 0.56 (3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.5 (1 H, m), 3.85 (1 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.0 (1 H, m), 5.50 (2 H, m) and 6.1 (2 H, ABq, J 11).
30				
	39	<u>41</u>	<u>23</u>	15% EtOAc
35				δ 0.06 (6 H, s), 0.15-0.65 (4 H, m), 0.56 (3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.45 (1 H, m), 3.85 (1 H, m), 4.8 (1 H, m), 5.0 (1 H, m), 5.47 (2 H, m) and 6.1 (2 H, ABq, J 11).

	Preparation	V	IV	Eluant	Data (for V)
5	40	<u>42</u>	<u>28</u>	10% Et ₂ O	δ 0.06 (12 H, s), 0.55 (3 H, s), 0.88 (18 H, s), 1.04 (3 H, d, J 7), 3.81 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.85 (1 H, m), 5.45 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12) and 6.24 (1 H, d, J 12).
10	41	<u>43</u>	<u>29</u>	10% Et ₂ O	δ 0.06 (12 H, s), 0.55 (3H, s), 0.88 (18 H, s), 1.04 (3 H, d, J 7), 3.78 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.85 (1 H, m), 5.41 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12) and 6.24 (1 H, d, J 12).
15	42	<u>44</u>	<u>30</u>	10% Et ₂ O	δ 0.06 (12 H, s), 0.55 (3 H, s), 0.88 (18 H, s), 1.04 (3 H, d, J 7), 3.75 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.86 (1 H, m), 5.16 (1 H, m), 5.43 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12) and 6.24 (1 H, d, J 12).
20	43	<u>45</u>	<u>31</u>	10% Et ₂ O	δ 0.06 (12 H, s), 0.55 (3 H, s), 0.88 (18 H, s), 1.04 (3 H, d, J 7), 3.73 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.86 (1 H, m), 5.16 (1 H, m), 5.41 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12) and 6.24 (1 H, d, J 12).
25	44	<u>46</u>	<u>32</u>	10% Et ₂ O	δ 0.06 (12 H, s), 0.55 (3 H, s), 0.88 (18 H, s), 0.90 (9 H, s), 1.04 (3 H, d, J 7), 3.67 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.86 (1 H, m), 5.16 (1 H, m), 5.47 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12) and 6.24 (1 H, d, J 12).
30					
35					

Preparation	V	VI	Eluant	Data (for V)
5	45	<u>47</u>	<u>33</u>	10% Et ₂ O
10				<p>δ 0.06 (12 H, s), 0.55 (3 H, s), 0.88 (18 H, s), 0.90 (9 H, s), 1.04 (3 H, d, J 7), 3.63 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.86 (1 H, m), 5.16 (1 H, m), 5.43 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12), and 6.24 (1 H, d, J 12).</p>
15	46	<u>48</u>	<u>34</u>	10% Et ₂ O
				<p>δ 0.08 (12 H, s), 0.56 (3 H, s), 0.90 (18 H, s), 4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.87 (1 H, m), 5.17 (2 H, m), 5.61 (2 H, m), 6.02 (1 H, d, J 11), 6.26 (1 H, d, J 11) and 7.34 (5 H, m).</p>
20	47	<u>49</u>	<u>35</u>	10% Et ₂ O
				<p>δ 0.08 (12 H, s), 0.56 (3 H, s), 0.90 (18 H, s), 4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.87 (1 H, m), 5.17 (2 H, m), 5.59 (2 H, m), 6.02 (1 H, d, J 11), 6.26 (1 H, d, J 11) and 7.34 (5 H, m).</p>
25	48	<u>50</u>	<u>24</u>	30% Et ₂ O
30				<p>δ 0.06 (12 H, s), 0.15-0.65 (4 H, m), 0.54 (3 H, s), 0.88 (18 H, s), 4.18 (1 H, m), 4.37 (1 H, m), 4.86 (1 H, m), 5.17 (1 H, m), 6.00 (1 H, d, J 12) and 6.24 (1 H, d, J 12).</p>
35	49	<u>51</u>	<u>25</u>	30% Et ₂ O
				<p>δ 0.06 (12 H, s), 0.15-0.65 (4 H, m), 0.54 (3 H, s), 0.88 (18 H, s), 4.18 (1 H, m), 4.37 (1 H, m), 4.86 (1 H, m), 5.17 (1 H, m), 6.00 (1 H, d, J 12) and 6.24 (1 H, d, J 12).</p>

37

Preparation	V	VI	Eluant	Data (for V)
50	<u>52</u>	<u>36</u>	20% Et ₂ O	δ 0.06 (12 H, s), 0.15-0.65
5				(4 H, m), 0.55 (3 H, s), 0.88
				(18 H, s), 1.02 (3 H, d, J 7),
				1.26 (3 H, s), 4.2 (1 H, m),
				4.35 (1 H, m), 4.85 (1 H, m),
				5.17 (1 H, m), 5.31 (1 H, d,
10				J 16), 5.54 (1 H, dd, J 7, 16),
				5.99 (1 H, d, J 12) and 6.24
				(1 H, d, J 12).
51	<u>53</u>	<u>37</u>	20% Et ₂ O	δ 0.06 (12 H, s), 0.15-0.65
15				(4 H, m), 0.55 (3 H, s), 0.88
				(18 H, s), 1.02 (3 H, d, J 7),
				1.26 (3 H, s), 4.2 (1 H, m),
				4.35 (1 H, m), 4.85 (1 H, m),
				5.17 (1 H, m), 5.31 (1 H, d,
				J 16), 5.54 (1 H, dd, J 7, 16),
20				5.99 (1 H, d, J 12) and 6.24
				(1 H, d, J 12).

25

30

35

Preparation 52: Compound 14a (Z=Z'=OSiMe₂Bu^t).

Method: as Preparation 36; Starting material: 12
(28 mg); Modification: the triethylamine was omitted;
Chromatography eluant: 5% ether in petroleum ether; δ 0.06
5 (12 H, s), 0.59 (3 H, s), 0.88 (18 H, s), 1.14 (3 H, d, J 7),
4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.86 (1 H, m), 5.17 (1 H, m),
5.99 (1 H, d, J 12), 6.24 (1 H, d, J 12) and 9.58 (1 H, d,
J 3).

10 Preparation 53: Compound 14b (Z=H, Z'=OSiMe₂Bu^t).

Method: as Preparation 36; Starting material: 13
(24 mg); Modification: the triethylamine was omitted;
Chromatography eluant: 5% ether in petroleum ether; δ 0.06
(6 H, s), 0.60 (3 H, s), 0.88 (9 H, s), 1.14 (3 H, d, J 7),
15 3.85 (1 H, m), 4.78 (1 H, m), 4.99 (1 H, m), 6.1 (2 H, ABq,
J 11) and 9.59 (1 H, d, J 3).

Preparation 54: Compound 54.

A solution of starting material 26 (30 mg) and tetra-
20 butylammonium fluoride (60 mg) in tetrahydrofuran (5 ml) was
heated at 60°C under N₂ for 60 min. After cooling, the reac-
tion solution was partitioned between ethyl acetate and 2%
sodium hydrogen carbonate solution, and the organic layer
was washed with water, dried and concentrated. The residue
25 was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate as
eluant) to give 54, λ_{\max} (EtOH) 265 nm, δ 0.15-0.65 (4 H, m),
0.58 (3 H, s), 0.8-1.1 (1 H, m), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.5
(1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.5 (1 H, m), 4.97 (1 H, m), 5.11
(1 H, m), 5.51 (2 H, m), 5.88 (1 H, d, J 11) and 6.57 (1 H,
30 d, J 11).

Preparation 55: Compound 55.

Method: as Preparation 54; Starting material: 27
(26 mg); λ_{\max} (EtOH) 265 nm, δ 0.15-0.65 (4 H, m), 0.58
35 (3 H, s), 0.8-1.1 (1 H, m), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.45 (1 H,

m), 4.5 (1 H, m), 4.97 (1 H, m), 5.11 (1 H, m), 5.48 (2 H, m), 5.88 (1 H, d, J 11) and 6.57 (1 H, d, J 11).

Preparation 56: Equilibration of compounds 59 and 73.

5 A solution of 59 (73 mg) in ethanol (20 ml) was heated under reflux under nitrogen for 40 min. After cooling, the solvent was removed in vacuo, and the residue purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate as eluant) to return 59 followed by the more polar 73, δ 0.15-0.65 (4 H, 10 m), 0.72 (3 H, s), 0.8-1.1 (1 H, m), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.45 (1 H, m), 4.2 (2 H, m), 5.47 (3 H, m) and 5.83 (2 H, m).

15

20

25

30

35

Example 1: (1'E,3R,5Z,7E,2OR)-9,10-seco-20-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-3-hydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
isomer A (Compound 56).

A solution of starting material 40 (37 mg) and tetrabutylammonium fluoride (90 mg) in tetrahydrofuran (4 ml) was heated under reflux under N₂ for 1 h. After cooling, the reaction solution was partitioned between ethyl acetate and 2% sodium hydrogen carbonate solution, and the organic layer was washed with water, dried and concentrated. The residue was purified by chromatography (silica gel; 50% ethyl acetate in petroleum ether as eluant) to give 56, λ_{max} (EtOH) 265 nm, δ 0.15-0.65 (4 H, m) 0.55 (3 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.5 (1 H, m), 3.94 (1 H, m), 4.81 (1 H, m), 5.02 (1 H, m), 5.50 (2 H, m), 6.01 (1 H, d, J 11) and 6.24 (1 H, d, J 11).

Example 2: (1'E,3R,5Z,7E,2OR)-9,10-seco-20-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-3-hydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
isomer B (compound 57).

Method: as Example 1; Starting material: 41 (40 mg); Data: λ_{max} (EtOH) 265 nm, δ 0.15-0.65 (4 H, m), 0.55 (3 H, s), 1.05 (3 H, d, J 7), 3.45 (1 H, m), 3.94 (1 H, m), 4.81 (1 H, m), 5.02 (1 H, m), 5.47 (2 H, m), 6.01 (1 H, d, J 11) and 6.24 (1 H, d, J 11).

Example 3: (1S,1'E,3R,5Z,7E,2OR)-(9,10)-seco-20-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
isomer A (compound 58).

Method: as Example 1; Starting material: 38 (15 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate; Data: T_R 10.4 min, λ_{max} (EtOH) 265 nm, δ 0.15-0.65 (4 H, m), 0.56 (3 H, s), 0.75-1.1 (1 H, m), 1.05 (3 H, d, J 7 Hz), 3.47, (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.99 (1 H, m),

5.31 (1 H, m), 5.50 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 11 Hz);
and 6.36 (1 H, d, J 11 Hz); m/z 412 (M^+) and 134.

Example 4: Compound 58 (alternative method)

5 A solution of 54 (15 mg), anthracene (4 mg) and tri-
ethylamine (20 mg) in toluene (5 ml) under N_2 in a Pyrex
flask was irradiated with light from a high pressure ultra-
violet lamp, type TQ 15022 (Hanau) at room temperature
for 100 min. The solution was concentrated in vacuo and
the residue purified by chromatography (silica gel; ethyl
10 acetate as eluant) to give 58.

Example 5: (1S,1'E,3R,5Z,7E,2OR)-(9,10)-seco-20-
-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'-
enyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-
15 triene, isomer B (compound 59).

A solution of 39 (45 mg) and tetrabutylammonium
fluoride (90 mg) in tetrahydrofuran (4 ml) was heated
under reflux under N_2 for 60 min. After cooling, the
reaction solution was partitioned between ethyl acetate
20 and 2% sodium hydrogen carbonate solution, and the orga-
nic layer was washed with water, dried and concentrated.
The residue was purified by chromatography (silica gel;
ethyl acetate as eluant) followed by crystallisation from
methyl formate to give 59 as needles, m.p. 166-168 °C,
25 T_R 9.2 min, λ_{max} (EtOH) 265 nm, δ 0.15-0.65 (4 H, m),
0.56 (3 H, s), 0.75-1.1 (1 H, m), 1.05 (3 H, d, J 7 Hz),
3.45 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.99 (1 H, m),
5.31 (1 H, m), 5.47 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 11 Hz), and
6.36 (1 H, d, J 11 Hz); m/z 412 (M^+) and 134.

30

Example 6: Compound 59 (alternative method)

A solution of 55 (15 mg), anthracene (4 mg) and tri-
ethylamine (20 mg) in toluene (5 ml) under N_2 in a Pyrex
flask was irradiated with light from a high pressure ultra-

violet lamp, type TQ 150Z2 (Hanau) at room temperature for 100 min. The solution was concentrated in vacuo and the residue purified by chromatography (silica gel; ethyl acetate as eluant) to give 59.

5 Example 7: Compound 59 (alternative method).

A solution of 73 (125 mg) in ether (9 ml) was kept under nitrogen in the dark at about 20°C for 10 days. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by chromatography (silica gel; ethyl acetate as eluant) followed by crystallisation from methyl formate to give 59.

Example 8: (1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-(9,10)-seco-20-
-(3'cyclopentyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-
1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
isomer A (compound 60).

Method: as Example 1; Starting material 42 (49 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate; Data: λ_{max} (EtOH) 265 nm; δ 0.56 (3 H, s), 1.03 (3 H, d, J 7), 3.8 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.98 (1 H, m), 5.31 (1 H, m), 5.45 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12) and 6.36 (1 H, d, J 12); m/z 440 (M^+) and 134; T_R 8.2 min.

25 Example 9: (1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-(9,10)-seco-20-
-(3'-cyclopentyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-
1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
isomer B (compound 61).

Method: as Example 1; Starting material 43 (31 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate; Data: λ_{max} (EtOH) 265 nm; δ 0.55 (3 H, s), 1.03 (3 H, d, J 7), 3.77 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.98 (1 H, m), 5.31 (1 H, m), 5.41 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12) and 6.36 (1 H, d, J 12); m/z 440 (M^+) and 134; T_R 6.6 min.

Example 10: (1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-(9,10)-seco-20-
-(3'-cyclohexyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-
1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
isomer A (compound 62).

5 Method: as Example 1; Starting material: 44
(40 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate; Data:
 λ_{\max} (EtOH) 265 nm; δ 0.56 (3 H, s), 1.04 (3 H, d, J 7),
3.75 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.98 (1 H, m),
5.31 (1 H, m), 5.43 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12), 6.36
10 (1 H, d, J 12); m/z 454 (M^+) and 134; T_R 7.2 min.

Example 11: (1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-(9,10)-seco-20-
-(3'-cyclohexyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-
1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
15 isomer B (compound 63).

Method: as Example 1; Starting material: 45
(41 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate; Data:
 λ_{\max} (EtOH) 265 nm; δ 0.56 (3 H, s), 1.04 (3 H, d, J 7),
3.73 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.98 (1 H, m),
20 5.31 (1 H, m), 5.40 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12), 6.36
(1 H, d, J 12); m/z 454 (M^+) and 134; T_R 5.8 min.

Example 12: (1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-(9,10)-seco-20-
-(4',4'-dimethyl-3'-hydroxybut-1'-enyl)-
25 1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
isomer A (compound 64).

Method: as Example 1; Starting material: 46
(29 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate; Data:
 T_R 8.2 min, λ_{\max} (EtOH) 265 nm, δ 0.56 (3 H, s), 0.89
30 (9 H, s), 1.04 (3 H, d, J 7), 3.67 (1 H, m), 4.2 (1 H, m),
4.41 (1 H, m), 4.99 (1 H, br s), 5.31 (1 H, m), 5.47
(2 H, m), 6.00 (1 H, d, J 11) and 6.37 (1 H, d, J 11).

Example 13: (1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-(9,10)-seco-20-
-(4',4'-dimethyl-3'-hydroxybut-1'-enyl)-
1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
isomer B (compound 65).

5 Method: as Example 1; Starting material: 47
(27 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate; Data:
T_R 6.8 min, λ_{max} (EtOH) 265 nm, δ 0.56 (3 H, s), 0.88
(9 H, s), 1.04 (3 H, d, J 7), 3.63 (1 H, m), 4.2 (1 H, m),
4.40 (1 H, m), 4.99 (1 H, br s), 5.31 (1 H, m), 5.43
10 (2 H, m), 6.00 (1 H, d, J 11) and 6.36 (1 H, d, J 11).

Example 14: (1S, 1'E,3R,5Z,7E,20R)-(9,10)-seco-20-
-(3'-hydroxy-3-phenylprop-1'-enyl)-
1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
15 isomer A (compound 66).

Method: as Example 1; Starting material: 48
(29 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate; Data:
T_R 8.2 min., λ_{max} (EtOH) 265 nm, δ 0.56 (3 H, s), 1.04
(3 H, d, J 7), 4.2 (1 H, m), 4.40 (1 H, m), 4.98 (1 H, m),
20 5.12 (1 H, m), 5.31 (1 H, m), 5.60 (2 H, m), 6.00 (1 H,
d, J 11), 6.36 (1 H, d, J 11) and 7.33 (5 H, m).

Example 15: (1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-(9,10)-seco-20-
-(3'-hydroxy-3-phenylprop-1'-enyl)-
25 1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
isomer B (compound 67).

Method: as Example 1; Starting material: 49
(42 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate; Data:
T_R 7.2 min., λ_{max} (EtOH) 265 nm, δ 0.54 (3 H, s), 1.06
30 (3 H, d, J 7), 4.2 (1 H, m), 4.42 (1 H, m), 4.97 (1 H, m),
5.13 (1 H, m), 5.30 (1 H, m), 5.59 (2 H, m), 5.99 (1 H,
d, J 11), 6.36 (1 H, d, J 11) and 7.33 (5 H, m).

Example 16: (1S,3R,5Z,7E,2OR)-(9,10)-seco-20-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxypropyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene, isomer A (compound 68).

5 Method: as Example 1; Starting material: 50
(40 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate;
Data: λ_{\max} (EtOH) 265 nm, δ 0.15-0.65 (4 H, m),
0.54 (3 H, s), 0.93 (3 H, d, J 7), 4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H,
m), 4.99 (1 H, m), 5.31 (1 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12) and
10 6.36 (1 H, d, J 12).

Example 17: (1S,3R,5Z,7E,2OR)-(9,10)-seco-20-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxypropyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene, isomer B (compound 69).

15 Method: as Example 1; Starting material: 51
(22 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate;
Data: λ_{\max} (EtOH) 265 nm, δ 0.15-0.65 (4 H, m),
0.54 (3 H, s), 0.93 (3 H, d, J 7), 4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H,
20 m), 4.99 (1 H, m), 5.31 (1 H, m), 5.99 (1 H, d, J 12) and
6.36 (1 H, d, J 12).

Example 18: (1S,1'E,3R,5Z,7E,2OR)-(9,10)-seco-20-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxy-but-1'-enyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene, isomer A (compound 70).

25 Method: as Example 1; Starting material: 52
(19 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate;
Data: λ_{\max} (EtOH) 265 nm, δ 0.15-0.65 (4 H, m),
30 0.55 (3 H, s), 1.02 (3 H, d, J 7), 1.26 (3 H, s), 4.2
(1 H, m), 4.4 (1 H, m), 5.31 (1 H, d, J 16), 5.31 (1 H,
m), 5.54 (1 H, dd, J 7 and 16), 5.99 (1 H, d, J 12) and
6.36 (1 H, d, J 12).

Example 19: (1S,1'E,3R,5Z,7E,2OR)-(9,10)-seco-20-
-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxy-but-1'-enyl)-
1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene,
isomer B (compound 71).

5 Method: as Example 1; Starting material: 53
(17 mg); Chromatography eluant: ethyl acetate;
Data: λ_{\max} (EtOH) 265 nm, δ 0.15-0.65 (4 H, m),
0.55 (3 H, s), 1.02 (3 H, d, J 7), 1.26 (3 H, s), 4.2
(1 H, m), 4.4 (1 H, m), 5.31 (1 H, d, J 16), 5.31 (1 H,
10 m), 5.54 (1 H, dd, J 7 and 16), 5.99 (1 H, d, J 12) and
6.36 (1 H, d, J 12).

Example 20: Dermatological Cream Containing 59.

15 In 1 g almond oil was dissolved 1 mg 59. To this
solution was added 40 g of mineral oil and 20 g of self-
emulsifying beeswax. The mixture was heated to liquify.
After the addition of 40 ml hot water, the mixture was
mixed well. The resulting cream contains approximately
10 μ g of 59 per gram of cream.

20

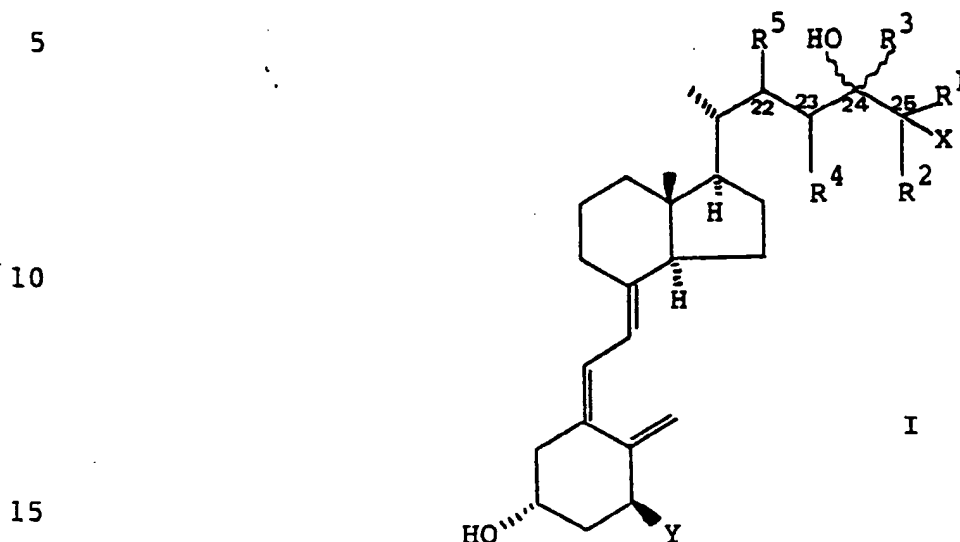
Example 21 Capsules containing 59.

25 59 was dissolved in a triglyceride of a medium
chain fatty acid to a final concentration of 50 μ g 59/ml
oil. 10 Parts by weight of gelatine, 5 parts by weight
glycerine, 0.08 parts by weight potassium sorbate, and 14
parts by weight distilled water were mixed together with
heating and formed into soft gelatine capsules. These
were then filled each with 100 μ l of the 59 in oil solu-
tion, such that each capsule contained 5 μ g 59.

30

WHAT WE CLAIM IS:

1. A compound of the formula I



in which formula X stands for hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, halogen or hydroxy; Y stands for hydrogen or hydroxy; R^1 and R^2 , which may be the same or different, stand for C_1 - C_6 -alkyl, optionally substituted with halogen or hydroxy, with the proviso that R^1 and R^2 cannot both be methyl when X is other than C_1 - C_6 -alkyl, or R^1 and R^2 , taken together with the carbon atom numbered 25, can form a saturated or unsaturated C_3 - C_9 carbocyclic ring including an aromatic ring which may optionally be substituted at any possible position(s) with C_1 - C_6 -alkyl, halogen or hydroxy; R^3 stands for hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl; R^4 and R^5 represent either each hydrogen, or when taken together constitute a bond with the result that a double bond connects carbon atoms numbered 22 and 23; and bioreversible derivatives thereof.

2. A compound according to claim 1, in crystalline form.
3. A compound according to claim 1, which is a compound of formula I in which R^3 is hydrogen or methyl.

4. A compound according to claim 3, in which R⁴ and R⁵ taken together represent a bond, the resulting 22,23 double bond having the trans configuration.

5 5. A compound according to claim 1, selected from the groups consisting of the 3'R and 3'S isomers of:

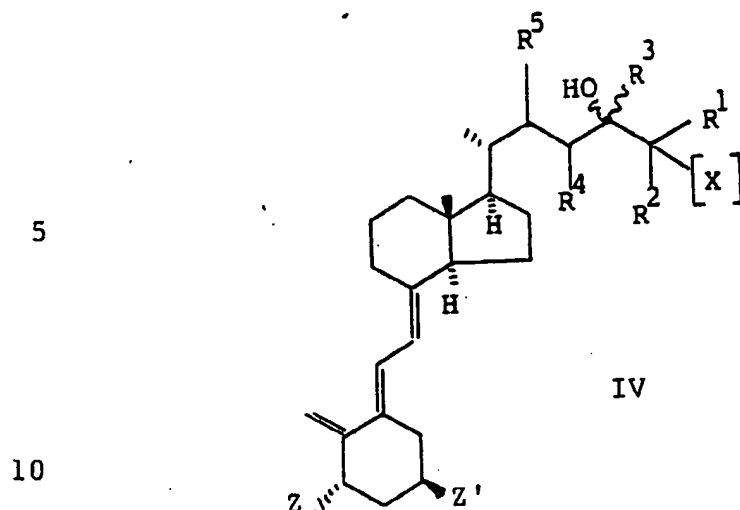
(1'E,3R,5Z,7E,20R)-9,10-seco-20-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-3-hydroxypregna-5,7,10(19)-triene;
10 (1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-9,10-seco-20-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene;
(1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-9,10-seco-20-(3'-cyclopentyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-
15 -triene;
(1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-9,10-seco-20-(3'-cyclohexyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene;
(1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-9,10-seco-20-(3'-cyclohexyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-
20 -triene;
(1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-9,10-seco-20-(4',4'-dimethyl-3'-hydroxypent-1'-enyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene;
(1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-9,10-seco-20-(3'-phenyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene;
25 (1S,3R,5Z,7E,20R)-9,10-seco-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxypropyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene;
(1S,1'E,3R,5Z,7E,20R)-9,10-seco-20-(3'-cyclopropyl-3'-hydroxybut-1'-enyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene.

30

6. A method for producing a compound of claim 1, in which a compound of formula IV:

35

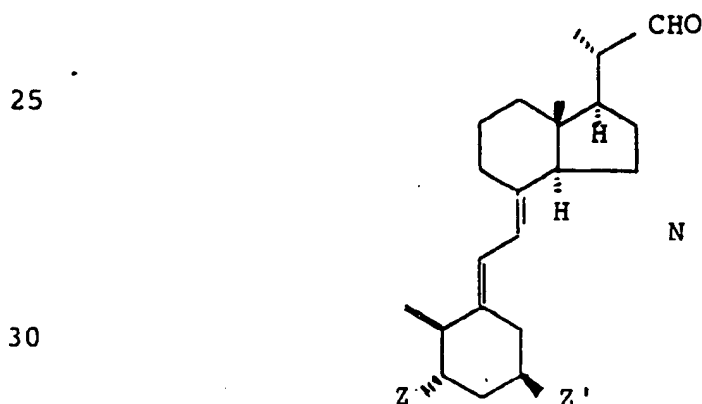
49



in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined above, $[X]$ is X ,
 as defined above, or a protected or masked derivative which,
 15 can later be converted to X , Z' is an optionally protected
 hydroxy group, and Z is either H or an optionally protected
 hydroxy group, is subjected to a triplet-sensitized photo-
 isomerisation and, if necessary, deprotection of the hydroxy
 group(s), the sequence of these reactions being arbitrary.

20

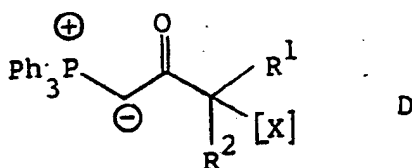
7. A method for producing a compound of formula IV of
 claim 6, in which compound N



in which Z' and Z are as defined above, is reacted with a
 compound of formula D

35

50



optionally followed by a reduction of the 22,23-double bond,
 5 and conversion of the 24-oxo compound into the 24-hydroxy
 compound of formula IV by treatment with a reducing agent
 (R^3 = hydrogen) or an organometallic reagent (R^3 = alkyl).

8. A method for producing a compound of formula I of claim
 10 1, in which the corresponding pre-vitamin, optionally with
 one or more protected hydroxy groups, is subjected to
 thermal isomerization, if necessary followed by deprotection
 of the hydroxy group(s).

15 9. A compound of formula N of claim 7, which is
 (3R,5E,7E,20S)-9,10-seco-20-formyl-3-(tertbutyldi-
 methylsilyloxy)pregna-5,7,10(19)-triene; or
 (1S,3R,5E,7E,20S)-9,10-seco-20-formyl-1,3-bis(tert-
 butyldimethylsilyloxy)pregna-5,7,10(19)-triene.

20

10. A pharmaceutical preparation, containing an effective
 amount of one or more of the compounds of formula I of claim
 1, together with pharmaceutically acceptable, non-toxic
 carriers and/or auxiliary agents.

25

11. A pharmaceutical preparation according to claim 10,
 in topical form.

12. A pharmaceutical preparation according to claim 10,
 30 in oral form.

13. A method for the treatment of patients suffering from
 disorders characterized by abnormal cell-proliferation and/or
 cell-differentiation, in which a preparation according to
 35 claim 10 is administered to the patient in need of treatment.

14. A method according to claim 13, in which patients suffering from psoriasis are treated with a preparation according to claim 11.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No PCT/DK86/00081

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁹		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC ⁴		
C 07 C 172/00		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C 07 C 172/00; A 01 K 31/59	
US CI	260: 397.2; 424: 236; 514: 169-182, 863, 908	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
SE, NO, DK, FI classes as above		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁶		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	US, A, 4 391 802 (CHUGAI SEIGAKU) 5 July 1983 see column 2, lines 18-26 & JP, 57149224	1-5,10,12
X	US, A, 4 442 093 (KUREHA KAGAKU KOGYO KABUSHIKI) 10 April 1984 see column 1, lines 8-18 & BE, 893193 JP, 57188520 JP, 58109422 JP, 58109421 JP, 58135812 JP, 58188816 JP, 58185519 JP, 58185520	1-5,10,12
X	Patent Abstract of Japan, Vol 8, No 52 (C-213), abstract of JP 58-208223, publ 1983-12-03	1-5,10,12
X	Patent Abstract of Japan, Vol 8, No 52 (C-213), abstract of JP 58-208224, publ 1983-12-03 .../...	1-5,10,12
<p>¹⁰ Special categories of cited documents</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATE		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
1986-10-16		1986 -10- 23
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Swedish Patent Office		<i>Agneta Tannerfeldt</i> Agneta Tannerfeldt

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 13-14 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Methods for treatment of the human or animal body by therapy (Rule 39.1 IV)

2. ☐ Claim numbers....., because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers....., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	D J Cram and G S Hammond Organic Chemistry, 1959 Tosho printing, pages 375-376 "Wittig Reaction"	7
X	Dr O-A Neumüller, Römpps, Chemie-Lexikon "Ylide". 7e Auflage, Stuttgart	7
P	WO, A, 86/02527 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 9 May 1986	

